Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden

Locatie: DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland

RIVM Briefrapport 2016-0049
M.J. Zeilmaker et al.

Colofon

M. J. Zeilmaker (auteur), RIVM
P. Janssen(auteur), RIVM
A. Versteegh (auteur), RIVM
A. van Pul (auteur), RIVM
W. de Vries (auteur), RIVM
B. Bokkers (auteur), RIVM
S. Wuijts (auteur), RIVM
A. Oomen (auteur), RIVM
J. Herremans (auteur), RIVM

Contact:
T.P. Traas
DMG
Theo.Traas@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Infrastructuur en Milieu

Dit is een uitgave van:
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden
Locatie: DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland

Omwonenden van de chemiefabriek DuPont/Chemours in Dordrecht zijn jarenlang via de lucht blootgesteld aan de stof perfluoroctaanzuur (PFOA). Het is waarschijnlijk dat zij hierdoor langdurig aan hogere waarden PFOA zijn blootgesteld dan de door het RIVM vastgestelde grenswaarde voor chronische blootstelling. Voor deze overschrijding zijn meerdere scenario's doorgerekend. In het ongunstigste geval is de grenswaarde 25 jaar lang overschreden. Bij een dergelijke chronische blootstelling aan PFOA zijn gezondheidseffecten, zoals aan de lever, niet uit te sluiten. Er is geen verhoogd risico op schade voor het ongeboren kind. Uit dierproefstudies komt naar voren dat het extra risico op kanker beperkt lijkt. Concretere duidingen van mogelijke gezondheidseffecten zijn op basis van dit onderzoek niet te geven.

Het RIVM heeft in deze risicobeoordeling onderzocht in hoeverre de stof PFOA tussen 1970 en 2012 uit de fabriek in Dordrecht is vrijgekomen in het milieu en welke mogelijke gezondheidseffecten dat heeft gehad voor omwonenden. Hiervoor is gekeken naar de verspreiding in lucht en drinkwater. Rond de fabriek is geen sprake van een verhoogde blootstelling van omwonenden aan PFOA via drinkwater.

PFOA is tot 2012 gebruikt voor de productie van teflon. In 2013 is de stof in Europa op de lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen geplaatst, omdat de stof moeilijk afbreekbaar is (persistent), bio-accumulerend, schadelijk voor de voortplanting en mogelijk kankerverwekkend. De RIVM-grenswaarde houdt rekening met de 'stapeling' van PFOA in het lichaam en een langdurige blootstelling. De RIVM-grenswaarde is daardoor bruikbaar om de risico's van de blootstelling sinds 1970 te beoordelen.
Bij een langdurige blootstelling onder het niveau van de RIVM-grenswaarde voor chronische blootstelling, worden geen negatieve effecten op de gezondheid verwacht. Boven de grenswaarde is er een risico op gezondheidseffecten. Vanaf 2002 wordt op basis van de analyse de gezondheidskundige grenswaarde niet meer overschreden. Op basis van de risicobeoordeling worden aanbevelingen gedaan voor aanvullend onderzoek, waarmee kan worden bepaald of een gezondheidsonderzoek onder omwonenden zinvol is.

Mogelijke gezondheidseffecten bij werknemers vallen buiten het bereik van dit onderzoek. Op basis van de resultaten van dit onderzoek is nader onderzoek naar de risico's voor werknemers gewenst.

Het RIVM heeft dit onderzoek uitgevoerd op verzoek van het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) na Tweede Kamervragen. Deze waren ingegeven door aandacht voor diverse Amerikaanse onderzoeken over gezondheidseffecten in relatie tot de PFOA-emissie door een fabriek van DuPont in de Verenigde Staten. Daar was de blootstelling aan PFOA via drinkwater en lucht hoger dan in Dordrecht.

Kernwoorden: C8, perfluoroctaanzuur, Dordrecht, Sliedrecht, emissie, fabriek, gezondheidseffecten, kankerrisico, levereffecten, blootstelling, lucht, drinkwater

Synopsis

Risk assessment of the emission of PFOA
Location: Dupont/Chemours, Dordrecht, The Netherlands

People living in the direct neighbourhood of the Dupont/Chemours factory in Dordrecht have been exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA) by air for many years. It is likely that they have been chronically exposed to higher values of PFOA than the limit value for chronic exposure derived by RIVM.
Several scenarios for emission are used to estimate the exposure period above the limit value. In the most unfavourable case, the limit values was exceeded for 25 years.
At such a level of chronic exposure to PPFOA, health effects, such as on the liver, cannot be excluded. The risk assessment did not indicate risks to the unborn child. The additional cancer risk seems to be limited.

RIVM made a risk assessment of the emission of PFOA from the factory in Dordrecht between the years 1970 and 2012 and possible health effects for people living in the neighbourhood of the factory. This was based on an estimation of the distribution of PFOA in air and drinking water. PFOA levels were not elevated in drinking water for the population in the neighbourhood of the factory.
PFOA was used up to 2012 for the production of Teflon. In 2013, PFOA was placed on the European candidate list for Substances of Very High Concern (SVHC) because the substances is persistent, bioaccumulative, toxic for reproduction and may cause cancer. The RIVM limit value takes the accumulation of PFOA in the human body due to long-term exposure into account, making it suitable for a risk assessment for exposure since the year 1970.

No negative health effects are expected for long term exposure below the level of the RIVM limit value for chronic exposure. At levels above the RIVM limit value, a risk for health effects exists. Based on the risk assessment, further research is recommended to decide if additional health research of the population surrounding the factory is needed.

This research did not look into health effects of PFOA on local workers. Based on the results of this study, additional research into risks for workers is indicated.

RIVM has performed this research by request of the ministry of Infrastructure and the Environment (IenM) after questions in parliament. These were triggered by various studies on the health effects related to PFOA emission by a factory in the United States, where exposure to PFOA via drinking water and air was higher than in the case of the Dordrecht factory.

Inhoudsopgave

Samenvatting

Het RIVM heeft onderzoek verricht naar mogelijke gezondheidsrisico's voor omwonenden als gevolg van de emissie van de stof perfluoroctaanzuur (PFOA, perfluorooctanoic acid) tijdens de productie van bijvoorbeeld teflon bij het chemische bedrijf DuPont/Chemours in Dordrecht. De Nederlandse aandacht voor dit onderwerp is ingegeven door diverse Amerikaanse onderzoeken over PFOA vanwege emissie door een fabriek van DuPont in Parkersburg in West Virginia, Verenigde Staten. Naar aanleiding hiervan zijn vragen gesteld door de Tweede Kamer aan de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu over de gezondheidsrisico's voor omwonenden in Dordrecht/Sliedrecht.

Het RIVM heeft de blootstelling aan de stof PFOA via lucht, drinkwater en voeding rondom de fabriek geschat op basis van emissiegegevens, meetgegevens en berekeningen. Met de berekende blootstelling via de lucht zijn de PFOA bloedserumconcentraties van omwonenden geschat. Het RIVM onderzoek richt zich op het maken van een inschatting van gezondheidsrisico's bij omwonenden van de fabriek. In deze studie is de huidige gezondheid van de omwonenden niet onderzocht. Ook is in deze studie niet gekeken naar mogelijke gezondheidsrisico's bij werknemers.

Uit dit RIVM-onderzoek blijkt dat er mogelijk een langdurige overschrijding van de voor PFOA veilige geachte grens heeft plaatsgevonden, voor de omwonenden in de nabijheid van de fabriek van DuPont/Chemours. Vanaf ongeveer 2002 zijn de berekende concentraties lager dan deze grens. Deze blootstelling heeft mogelijk geleid tot nadelige effecten op de lever. De resultaten laten ook zien dat er een zone is waar geen overschrijding is berekend.

PFOA is een stof die in verband wordt gebracht met levereffecten, effecten op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht, en een mogelijk kankerrisico. Bovendien is bekend dat PFOA slecht afbreekbaar is in het milieu en in het menselijk lichaam en zich kan ophopen in het lichaam. Daarom is in dit onderzoek naar mogelijke gezondheidsrisico's gekeken naar langdurige blootstelling en zijn de bestaande gezondheidskundige grenswaarden voor PFOA daarop aangepast. Een gezondheidskundige grenswaarde geeft een grens weer waaronder het risico op nadelige effecten van een chemische stof verwaarloosbaar wordt geacht.
Deze grenswaarde is ook beschermend voor personen die zeer gevoelig zijn voor effecten veroorzaakt door PFOA.

Hieronder worden de verschillende elementen van de risicoschatting voor omwonenden nader toegelicht, gevolgd door een concluderende paragraaf.

- Blootstelling
- Eigenschappen van PFOA
- Afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde
- Risicobeoordeling

Blootstelling

Mensen kunnen worden blootgesteld aan PFOA via consumptie van voedsel en drinkwater en door het inademen van lucht die PFOA bevat. Omdat PFOA zich kan ophopen in het menselijk lichaam, is het van

belang om bij de beoordeling van de risico's ook rekening te houden met de blootstelling in het verleden en dus de gehele periode van emissie te beschouwen (1970-2012). Voor de blootstelling via drinkwater is gebruik gemaakt van recente meetgegevens van PFOA in drinkwater in Dordrecht ('bemonsterd direct aan de kraan'). Deze drinkwaterconcentratie is niet verhoogd ten opzichte van andere gebieden in Nederland, wat verklaard kan worden uit het feit dat het drinkwater in Dordrecht en Sliedrecht afkomstig is van locaties die geen toestroom hebben van eventueel door emissie verontreinigd grond- of oppervlaktewater. Dit is in tegenstelling tot de Amerikaanse situatie in West Virginia waar de concentraties in drinkwater in een relatief groot gebied ongeveer een factor 1000 verhoogd waren ten opzichte van de Nederlandse situatie. Voor de blootstelling via voedsel is uitgegaan van de achtergrondbelasting zoals die in 2009 voor Nederland is vastgesteld. Deze belasting houdt geen rekening met de consumptie van eigen geteelde groenten en fruit. Voor de blootstelling via lucht zijn de emissies vertaald naar luchtconcentraties voor een ingeademde hoeveelheid. Hierbij zijn de concentraties in de lucht gecorrigeerd voor het binnendringen van PFOA-aerosol deeltjes van de buitenlucht naar de lucht binnenshuis. Voor de DuPont/Chemours vestiging zijn alleen voor de periode 1998-2012 emissiegegevens beschikbaar, na 2012 is er geen emissie meer. De omvang van de PFOA emissie in de periode vóór 1998 is onzeker. Daarom zijn, op basis van de beperkte informatie die voorhanden is, drie emissiescenario's voor de totale periode (1970-2012) ontwikkeld waarvoor de verspreiding via de lucht zijn berekend. Het scenario met de laagste totale emissie neemt geen emissies voor de periode 1970-1992 mee. Het scenario met de hoogste totale emissie gaat ervan uit dat de hoogst geschatte jaaremissie is geëmitteerd over de periode 1970-1998. In de berekeningen is onderscheid gemaakt in een bewoonde zone dicht bij het bedrijf, waar de luchtconcentraties ook het hoogst zijn, en een zone die daar omheen ligt.

De berekende blootstelling via lucht is met behulp van modellen omgerekend naar concentraties in het bloedserum bij de mens. Ook hier zijn de verschillende scenario's doorgerekend. Hierbij wordt de bloedserumconcentratie beschouwd als de meest relevante maat voor blootstelling gedurende lange perioden en verschillende routes (lucht, water, voedsel). Er zijn geen metingen van bloedserumconcentraties van PFOA van omwonenden beschikbaar.

Voor het scenario met de hoogst aangenomen blootstelling in de periode 1970-1998, zijn voor de bewoonde zone dicht bij het bedrijf en de zone die daar omheen ligt, bloedserumconcentraties berekend tot maximaal 130 ng/mL en 70 ng/mL. Voor 2016 zijn bloedserumconcentraties van respectievelijk 10 ng/mL en 5 ng/mL berekend. Deze concentraties zijn bij de risicobeoordeling vergeleken met de gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA.

Eigenschappen van PFOA
Met PFOA zijn een groot aantal toxicologische studies in proefdieren uitgevoerd en daarnaast zijn er ook een aantal epidemiologische studies bij de mens beschikbaar. De gegevens van proefdierstudies (rat, muis en aap) wijzen op de lever als het orgaan waar bij de laagste blootstelling effecten optreden (leververgroting of leverhypertrofie). In diverse muizenstudies zijn bij blootstelling aan hogere concentraties nadelige effecten op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht gevonden. De beschikbare humane gegevens in de vorm van epidemiologische studies geven aanwijzingen voor diverse mogelijke gezondheidseffecten door PFOA. PFOA is geclassificeerd als verdacht van het veroorzaken van kanker. Deze classificatie berust op “beperkt bewijs in proefdieren en beperkt bewijs in de mens”. In epidemiologische studies is een relatie gevonden tussen PFOA blootstelling en de aanwezigheid van nierkanker en testeskanker.

Afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde
Voor het beoordelen van de mogelijke gezondheidsrisico’s heeft het RIVM gekeken naar bestaande beoordelingen van gezaghebbende instanties als ATSDR, US-EPA, RAC en EFSA[1]. In lijn met deze beoordelingen heeft het RIVM een nieuwe gezondheidskundige grenswaarde afgeleid, waarbij rekening is gehouden met het ophopen van de stof in het menselijk lichaam bij langdurige blootstelling. Voor zowel het ontstaan van levereffecten als voor effecten op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht, zijn veilig geachte bloedserumconcentraties voor de mens afgeleid op basis van toxicologische gegevens voor verschillende diersoorten en onzekerheidsfactoren. Levertoxiciteit is bij proefdieren het gevoeligste effect. De op basis van proefdierstudies afgeleide veilige serumconcentratie voor de mens wordt daarmee ook beschermend beschouwd voor andere nadelige gezondheidseffecten. De zo afgeleide bloedserumconcentratie van 89 ng/mL bloedserum is gebruikt als gezondheidskundige grenswaarde voor langdurige blootstelling. Door de gebruikte onzekerheidsfactoren is deze grenswaarde ook beschermend voor personen die bovengemiddeld gevoelig zijn voor effecten veroorzaakt door PFOA.

Risicobeoordeling
De gezondheidskundige grenswaarde is vervolgens vergeleken met de berekende bloedserumconcentraties van omwonenden van de fabriek. . Deze liggen duidelijk boven de achtergrondconcentraties in bloedserum zoals bekend uit de literatuur. Uit deze vergelijking blijkt dat in het verleden in de zone dicht bij het bedrijf waarschijnlijk langdurige overschrijdingen (tot maximaal 25 jaar) van de gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA zijn voorgekomen. In deze periode was er een verhoogd risico voor leververgroting. Vanaf ongeveer 2002 zijn de berekende bloedserumconcentraties van omwonenden in de zone direct rond het bedrijf lager dan de gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in bloedserum. De berekende bloedserumconcentratie voor dit moment (2016) brengt geen toxicologisch risico met zich mee.

[1] ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (VS); US-EPA: United States Environmental Protection Agency (VS); RAC: ‘Risk Assessment Committee’ van het Europees Agentschap voor chemische stoffen; EFSA: Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid.

Een eerste indicatieve berekening van het kankerrisico in dierstudies duidt op een extra risiconiveau van ‘één op de miljoen per leven’. Dat wil zeggen dat naar schatting één op de miljoen mensen kanker kan krijgen door de berekende blootstelling aan PFOA. Dit extra risico is vergeleken met andere milieufactoren een verwaarloosbaar risico. In epidemiologische studies bij Amerikaanse omwonenden en werkers van een fabriek waar met PFOA is gewerkt is een verhoogde incidentie van nier- en testiskanker gevonden, maar door de grote verschillen, onder andere in blootstelling, is dit niet eenvoudig naar de Nederlandse situatie te vertalen. Een beoordeling van de kans op een verhoogd risico voor deze tumorsoorten bij omwonenden van DuPont/Chemours te Dordrecht vergt daarom nadere vergelijking van de Nederlandse en Amerikaanse epidemiologische gegevens.

Concluderend
Zoals gebruikelijk in een risicobeoordeling zitten ook in deze beoordeling onzekerheden. Zo zijn de blootstelling via de lucht en de bijbehorende bloedserumconcentraties schattingen, er zijn immers geen meetgegevens beschikbaar. De berekende blootstelling in Dordrecht en Sliedrecht is echter wel lager dan de blootstelling rondom de fabriek in West Virginia, in de Verenigde Staten.
Ook in de afleiding van een gezondheidskundige grenswaarde zitten onzekerheden. In de afleiding van een gezondheidskundige grenswaarde is dan ook rekening gehouden met deze onzekerheden, bijvoorbeeld voor verschillen in gevoeligheid voor de stof tussen mens en dier en tussen de gemiddelde mens en de gevoelige mens. Dat in het verleden de gezondheidskundige grenswaarde waarschijnlijk langdurig is overschreden is ongewenst. Dit betekent dat gezondheidsrisico’s niet zijn uit te sluiten.

Omdat dit onderzoek zich heeft beperkt tot blootstelling van omwonenden, het gebied Dordrecht /Sliedrecht, bestaat nu geen zekerheid over de risico’s van PFOA bij drinkwaterwinning ten noorden van de Merwede. Aanbevolen wordt om in het intrekgebied van de drinkwaterwinningen ten noorden van de Merwede metingen naar PFOA te doen in individuele winputten. Als bepaalde winputten hogere concentraties bevatten kunnen specifieke maatregelen worden genomen.

De huidige risicobeoordeling geeft nog niet aan of gezondheidsonderzoek bij omwonenden zinvol is. Om hierover een conclusie te kunnen trekken wordt een nadere evaluatie van beschikbare epidemiologische informatie aanbevolen. Deze moet uitwijzen of er mogelijk verdere klachten of aandoeningen zijn die nadere aandacht behoeven voor de omwonenden van DuPont/Chemours in Dordrecht.

Daarnaast kan een gerichte steekproef onder omwonenden worden genomen om te controleren of de bloedserum waardes voor het jaar 2016 inderdaad onder de gezondheidskundige grenswaarde liggen. Bestudering van de epidemiologische gegevens en gericht bloedonderzoek kan tot een betere inschatting van het nut van gezondheidsonderzoek leiden.

In dit onderzoek lag de focus op de risicoschatting door PFOA voor omwonenden. De historische blootstelling van werknemers wijkt af van die van omwonenden en is in deze risicobeoordeling niet onderzocht. Aanbevolen wordt om nader onderzoek te verrichten naar de risico's die werknemers hebben gelopen.

1 Inleiding

Sinds het najaar van 2015 is er opnieuw bijzondere aandacht voor de mogelijke gezondheidsschade bij omwonenden van het chemische bedrijf DuPont/Chemours in Dordrecht als gevolg van de emissie van de stof perfluoroctaanzuur (PFOA, *perfluorooctanoic acid*) tijdens de productie van teflon. Dat heeft geleid tot Tweede Kamervragen en tot de opdracht van het Ministerie van I en M aan het RIVM om te onderzoeken tot welke concentraties PFOA in lucht en water de emissie kan hebben geleid en om een inschatting te maken van eventuele gezondheidsrisico's voor omwonenden.

De Nederlandse aandacht voor dit onderwerp is ingegeven door diverse Amerikaanse publicaties over PFOA-emissie door een fabriek van DuPont in Parkersburg in West Virginia, waarvoor uitgebreid wetenschappelijk onderzoek is uitgevoerd, inclusief blootstellingsonderzoek (met name voor drinkwater) en epidemiologisch gezondheidsonderzoek. In het Nederlandse bedrijf is het gebruik van PFOA sinds 2012 gestopt.
Het Minsterie van I en M heeft het RIVM gevraagd het volgende uit te voeren:

- verspreidingsberekening voor lucht op basis van beschikbare informatie over de jaarlijkse emissie van PFOA naar lucht bij DuPont/Chemours te Dordrecht
- schatting van de gevolgen van de emissie voor de PFOA-concentratie in lucht en drinkwater
- schatting van het risico van blootstelling van omwonenden aan deze concentraties

Hieronder wordt onze werkwijze beschreven. In hoofdstuk 2 worden de bestaande gezondheidskundige grenswaarden van PFOA van gezaghebbende internationale instanties beschreven en toxicologische informatie beoordeeld. Een gezondheidskundige grenswaarde geeft een grens weer waaronder het risico op nadelige effecten van een chemische stof verwaarloosbaar wordt geacht. Rekening houdend met de bioaccumulerende eigenschappen van PFOA in de mens leidt het RIVM een nieuwe chronische en semi-chronische grenswaarde af, inclusief de daarbij horende concentraties PFOA in bloedserum bij de mens. De zo berekende, veilige, serumconcentratie voor de mens is daarmee beschermend voor andere nadelige gezondheidseffecten. In het hoofdstuk 3 over blootstellingsschatting wordt ingegaan op de beschikbare gegevens over blootstelling via voeding en over PFOA concentraties in drinkwater op de locatie rond het bedrijf te Dordrecht. Vervolgens worden emissiecijfers en de aanpak van verspreidingsberekening voor lucht beschreven. Vanwege het accumulerende gedrag van PFOA in het lichaam van de mens dient in de risicobeoordeling ook rekening gehouden te worden met de blootstelling in het verleden. In de blootstellingsanalyse worden serumconcentraties berekend voor de totale periode van blootstelling (1970 tot 2012) en ook voor de periode tot 2030. In hoofdstuk 4 worden de berekende historische serumconcentraties geëvalueerd op gezondheidskundige betekenis met behulp van de afgeleide grenswaarde. Daarbij wordt ook aandacht gegeven aan het mogelijke kankerrisico door PFOA (op basis

van extrapolatie vanuit proefdieren). Het rapport wordt in hoofdstuk 5 afgesloten met een discussie en conclusie van de bevindingen.

In deze studie is de huidige gezondheid van de omwonenden niet onderzocht. Ook is in deze studie niet gekeken naar mogelijke gezondheidsrisico's bij werknemers.
De huidige risicobeoordeling biedt geen analyse van de beschikbare epidemiologische studies.

2 Gevaarsbeoordeling

2.1 Toxicologische informatie over PFOA

Met PFOA en verwante verbindingen zoals polyfluoroctaansulfonzuur (PFOS) zijn talrijke toxicologische studies uitgevoerd in proefdieren en daarnaast ook een groot aantal epidemiologische studies bij de mens. Brondocumenten voor deze risicobeoordeling waren EFSA (2008), ATSDR (2015), ECHA/RAC (2015a) en US-EPA (2014).

PFOA is geclassificeerd binnen de Europese Verordening (EC) No. 1272/2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels (CLP Verordening) als Carcinogeen categorie 2, Reproductie toxisch categorie 1B en voor specifiek doel orgaan toxiciteit na herhaalde blootstelling (STOT RE 1 lever).
PFOA en het ammoniumzout van PFOA (APFO) zijn binnen de Europese verordening REACH (EC) No 1907/2006 in 2013 geïdentificeerd als zeer zorgwekkende stoffen (ZZS) vanwege de persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) eigenschappen van deze stoffen.

2.2 Bestaande gezondheidskundige grenswaarden

Een gezondheidskundige grenswaarde geeft een grens weer waaronder het risico op nadelige effecten van een chemische stof verwaarloosbaar wordt geacht. Een gezondheidskundige grenswaarde wordt afgeleid op het gevoeligste toxicologische effect. Voor PFOA is dit levertoxiciteit. Omdat PFOA is geclassificeerd als reproductie toxisch is het belangrijk ook voor dit eindpunt de grenswaarde af te leiden.

Een samenvatting van de bestaande gezondheidskundige grenswaarden is gegeven in Tabel 1.
Hierna volgt een beschrijving van het tot stand komen van deze grenswaarden.

Tabel 1 Overzicht van de beschikbare en afgeleide gezondheidskundige grenswaarden voor PFOA

Instantie	Jaar	Duur	Grenswaarde		Kritisch effect	Soort
			In serum (ng mL^{-1})	Externe dosis (ng kg lg^{-1} dag^{-1})		
EFSA	2008	Chronisch		1500	levereffecten	Rat Muis
ECHA/ RAC	2015		800		Reproductie-effecten	Muis
US EPA	2014	Chronisch	142	20	levereffecten	Rat
ATSDR	2015	Semi-chronisch	173	20	levereffecten	Aap
RIVM	Dit rapport	Semi-chronisch	710	100	levereffecten	Rat
		Chronisch	89	12,5		

In 2008 heeft EFSA voor PFOA een Tolerable Daily Intake (TDI) van 1500 ng kg lg^{-1} dag^{-1} afgeleid.
EFSA geeft $BMDL_{10}$-waarden van 0,3 - 0,7 mg kg lg^{-1} dag^{-1} voor levereffecten (gewichtsverhoging, necrose, megalocytose) in diverse studies in rat en muis. In de TDI-afleiding werd de laagste $BMDL_{10}$ van 0,3 mg kg lg^{-1} dag^{-1} gedeeld door assessmentfactoren van 10 voor inter-species verschillen, 10 voor intra-species verschillen en een additionele factor van 2 om te compenseren voor onzekerheid over interne dosiskinetiek. ECHA/RAC (2015a) berekende een gezondheidskundige referentiewaarde (DNEL) op basis van een studie in de muis naar reproductie-effecten uitgevoerd door Lau et al. (2006). Verminderd gewicht in de nakomelingen was het gevoeligste effect in deze studie met een NOAEL van 1 mg kg lg^{-1} dag^{-1}. Dit niveau kwam overeen met een serumconcentratie in de muis van 20 µg mL^{-1}. Door deze concentratie te delen door assessmentfactoren van 2,5 voor het inter-species verschil in toxicodynamiek tussen muis en mens en 10 voor gevoelige groepen in de humane populatie berekende ECHA/RAC een DNEL uitgedrukt als serumconcentratie van 800 ng mL^{-1}. Een afleiding op basis van een andere reproductietoxiciteitstudie in de muis door Abbot et al. (2007), waarin verminderde overleving van nakomelingen in de periode na de geboorte werd gevonden, met een geschat serumniveau zonder effect van 20,8 µg mL^{-1}, kwam op een vergelijkbare DNEL uit (ECHA/RAC 2015a). ECHA/RAC geeft aan dat het extreme verschil in het kinetische gedrag van PFOA tussen muis en mens onzekerheid introduceert in de afleiding maar kiest ervoor om deze onzekerheid op kwalitatieve wijze te verwerken in de risicokarakterisering.

De afleidingen door EFSA (2008) en ECHA/RAC (2015a) houden slechts in kwalitatieve zin rekening met de grote verschillen in bioaccumulatie van perfluorverbindingen tussen mensen en proefdieren. Echter, in het geval van dioxinen en furanen zijn dergelijke verschillen al vanaf 1998 bij het afleiden van de TDI kwantitatief in beschouwing genomen (Van Leeuwen en Younes, 2000; SCF, 2000, 2001; JECFA/WHO 2002; 2005; US EPA, 2012a, b). Verder heeft EFSA dezelfde methode ook op de “polybrominated diphenyl ethers” (PBDEs)) toegepast (EFSA, 2011) en ATSDR en US EPA ook voor PFOS en PFOA (US EPA, 2014; ATSDR, 2015). ATSDR leidde voor PFOA een gezondheidskundige referentiewaarde af voor een intermediaire blootstellingsduur, die door

ATSDR wordt gedefinieerd als een periode van 14 tot 365 dagen. Deze grenswaarde, van 20 ng PFOA kg lg^{-1} dag^{-1}, ligt veel lager dan de door EFSA en ECHA/RAC afgeleide waarden en komt overeen met een serumconcentratie bij de mens van 173 ng mL^{-1}. Ook US EPA berekende een gezondheidskundige grenswaarde van 20 ng PFOA kg lg^{-1} dag^{-1} (US EPA, 2014).
ATSDR (2015), RAC (2015a) en US-EPA (2014) maken voor de afleiding van de kwantitatieve gezondheidskundige grenswaarde geen gebruik van informatie uit epidemiologische studies.

2.3 Afleiding gezondheidskundige grenswaarden door RIVM

Een samenvatting van de door RIVM afgeleide gezondheidskundige grenswaarden is gegeven in Tabel 1. Hierna volgt een beschrijving van het tot stand komen van deze grenswaarden.

Levertoxiciteit en embryotoxiciteit zijn waargenomen in studies met ratten, muizen en apen. Rat en muis zijn extra gevoelig voor levertoxiciteit door PFOA doordat deze diersoorten PFOA afhankelijke PPAR-alfa-receptor activering vertonen. De mens is minder gevoelig voor de door de PPAR-alfa-receptor gemedieerde werking dan knaagdieren. Ondanks dit verschil in gevoeligheid voor levereffecten zijn studies in knaagdieren gebruikt in de afleiding van een gezondheidskundige grenswaarde. De argumenten om tot een gezondheidskundige grenswaarde te komen worden hieronder beschreven.

De werking via de PPAR-alfa-receptor speelt waarschijnlijk ook een rol in de effecten op de reproductie zoals gevonden in diverse muizenstudies met PFOA. In de studie door Abbot et al. (2007) bleken muizen zonder PPAR-alfa-receptor (PPAR-alfa knock-out muizen) duidelijk minder gevoelig voor de waargenomen effecten op de nakomelingen (NOAEL 10 keer hoger dan in wild type muizen).
In drie verdere studies naar de reproductie-effecten in muizen door Macon et al. (2011), White et al. (2011) en Tucker et al., (2015) werd bij lage doseringen verminderde ontwikkeling van borstklieren bij nakomelingen gevonden. Dit effect trad op in nakomelingen bij doseringen $\geq$ 0,01 mg PFOA kg lg^{-1} dag^{-1} (serumniveaus vanaf rond 75 ng mL^{-1}) (ECHA/RAC, 2015b, Tucker et al. (2015)). Het is onduidelijk of bij het ontstaan van dit effect de PPAR-alfa-receptor in de muis ook een rol speelt. De betekenis van het gevonden effect op de borstklieren in de muis is niet duidelijk. Zo is bv. de gebruikte scoringsmethode bij het vaststellen van de histopathologie van de borstklieren niet gevalideerd. Uit de evaluaties op verschillende tijdstippen in de Tucker et al. (2015) studie lijkt dat het gevonden effect bovendien van voorbijgaande aard is. De auteurs geven aan dat het effect kan wijzen op een hormoonverstorende werking maar daar staat tegenover dat alle andere bepaalde parameters (inclusief serum hormoonspiegels en hormoonafhankelijke geslachtsorgaaneindpunten) geen effect lieten zien. De conclusie is dat deze studies een indicatie geven voor verder onderzoek naar het effect van PFOA blootstelling op de ontwikkeling van borstklieren maar dat op dit moment onvoldoende informatie beschikbaar is voor het afleiden van een NOAEL of BMDL cq. gezondheidskundige grenswaarde voor de risicobeoordeling. Deze

conclusie komt overeen met de conclusies die ATSDR (2015) en ECHA/RAC (2015a) trokken over dit effect.

Hieronder worden de bevindingen van de belangrijkste dierstudies met PFOA beschreven voor zowel levertoxiciteit als reproductietoxiciteit.

2.3.1 Levertoxiciteit

Levertoxiciteit op basis van de Perkins et al. (2004) studie in de rat

Perkins et al. (2004) stelden (manlijke) ChR-CD ratten gedurende 13 weken via de voeding bloot aan 1, 10, 30 en 100 ppm PFOS (overeenkomend met 0,06, 0,64, 1,94 en 6,50 mg kg bw^{-1} dag^{-1}). Effecten op het absoluut en relatief levergewicht en hypertrofie van levercellen werden gevonden na week 4, 7 en 13 bij doseringen ≥ 10 ppm. Er werd geen celdegeneratie aangetroffen.
Wanneer met de PFOA blootstelling gestopt werd bleken deze effecten reversibel. Uit deze studie komt een LOAEL van 10 ppm (0,64 mg kg bw^{-1} dag^{-1}) voor verhoogd levergewicht en een NOAEL van 1 ppm (0,06 mg kg lg^{-1} dag^{-1}). De met de NOAEL overeenkomende serumconcentratie was 7,1 µg PFOA mL^{-1}. De NOAEL in de rat komt overeen met 1,0 µg kg lg^{-1} dag^{-1} in de mens. Vanwege de extra gevoeligheid van de rat ten opzichte van de mens voor levertoxiciteit door PFOA wordt voor het interspeciesverschil in de toxicodynamiek van PFOA tussen rat en mens een assessmentfactor van 1 toegepast. Met een verdere assessment factor van 10 voor gevoelige groepen in de menselijke populatie resulteert een semi-chronische gezondheidskundige grenswaarde van 100 ng kg lg^{-1} dag^{-1}, overeenkomend met een serumconcentratie in de mens van 710 ng mL^{-1}.

Om een chronische gezondheidskundige grenswaarde af te leiden (voor levenslange blootstelling) is nog correctie nodig. Hiervoor wordt een extra assessment factor van 8 toegepast (voor details, zie Technische Addendum TA-3). Dit leidt tot een door het RIVM berekende gezondheidskundige grenswaarde voor een chronische blootstelling aan PFOA gelijk aan 12,5 ng kg lg^{-1} dag^{-1}, overeenkomend met een serumconcentratie in de mens van 89 ng mL^{-1}.

Levertoxiciteit op basis van de Butenhoff et al. (2002) studie in apen

In de apenstudie met PFOA door Butenhoff et al. (2002) werd levertoxiciteit waargenomen na semichronische toediening. Doseringsniveaus van 0, 3, 10 en 20/30 mg PFOA kg lg^{-1} dag^{-1} werden toegediend aan cynomolgusapen gedurende 26 weken. In deze proef was er dosis-gerelateerde verhoging van het levergewicht bij alle doseringsniveaus. De enige begeleidende histologische/ biochemische veranderingen waren mitochondriële proliferatie (alle doseringsniveaus) en toegenomen triglyceriden in serum (10 en 20/30 mg kg^{-1}). Bij 20/30 mg kg^{-1} werden bij dieren die sterke toxische reacties vertoonden (o.a. gewichtsverlies) ernstige levereffecten gevonden. Dit laatste wijst op een steile dosis-responsrelatie voor levereffecten door PFOA. Een vergelijkbare apenstudie met de verwante verbinding polyfluoroctaansulfonzuur (PFOS) liet ook levereffecten zien (verhoogd levergewicht in combinatie met cellulaire hypertrofie en lipidevacuolisering) (LOAEL 0,75 mg kg lg^{-1} dag^{-1}, NOAEL 0,15 mg kg lg^{-}

^{1} dag^{-1}) (Seacat et al. 2003). In de PFOA-studie door Butenhoff et al. (2002) werd bij 10 mg/kg in twee apen na een blootstellingsvrije periode geen levergewichtsverhoging meer gevonden. Dit wijst erop dat het levereffect tenminste in zijn milde vorm reversibel is.
Hoewel in deze studie voor alle blootstellingsniveaus serumconcentraties gerapporteerd zijn, is de relatie van deze niveaus met de toegediende dosis onduidelijk. Daarom is deze studie alleen gebruikt als onderbouwing van het ontstaan van levertoxiciteit als gevoeligste effect bij proefdieren.

2.3.2 *Reproductietoxiciteit*

Reproductietoxiciteit op basis van de Lau et al. (2006) studie in de muis

Lau et al. (2006) dienden dagelijks p.o. gedurende dag 1-17 van de zwangerschap 1, 3, 5, 10, 20 of 40 mg PFOA kg bw^{-1} toe aan CD-1 muizen. In nakomelingen werden verschillende effecten gevonden, waaronder vruchtverlies, een verstoorde groei en effecten op de ontwikkeling tijdens de puberteit. Voor verstoring van de groei bij de nakomelingen (het gevoeligste effect) werd een NOAEL van 1 mg kg lg^{-1} dag^{-1} gevonden (overeenkomende $BMDL_5$: 0,86 mg kg lg^{-1} dag^{-1}). De hiermee samenhangende serumspiegel bedroeg 20 µg mL^{-1} aan het einde van de dracht. Dit niveau in de muis komt overeen met 1,98 µg kg lg^{-1} dag^{-1} in de mens. Het is niet bekend of de verminderde groei in de nakomelingen zoals waargenomen in de studie van Lau et al (2006) gerelateerd is aan de PPAR-alfa receptor in de muis. Daarom wordt voor het inter-species verschil in de toxicodynamiek van PFOA tussen muis en mens een assessment factor van 3 toegepast. Met een verdere factor van 10 voor gevoelige groepen in de menselijke populatie resulteert een gezondheidskundige grenswaarde van 66 ng mg kg lg^{-1} dag^{-1}, overeenkomend met een serumconcentratie in de mens van 666 ng mL^{-1}.

2.3.3 *Gezondheidskundige grenswaarde*

Samenvattend is de laagst berekende gezondheidskundige grenswaarde 12,5 ng kg lg^{-1} dag^{-1}, op basis van leverhypertrofie in de rat. Deze waarde komt overeen met een serumconcentratie in de mens van 89 ng mL^{-1}. In de risicobeoordeling is deze serumconcentratie als uitgangspunt gebruikt.

2.4 Carcinogeniteit (kankerverwekkendheid)

Zoals boven aangegeven is PFOA binnen de CLP ingedeeld als Carcinogeen categorie 2, “verdacht van het veroorzaken van kanker”. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft PFOA geplaatst in klasse 2B, “mogelijk kankerverwekkend voor de mens”. De WHO-classificatie berust op “beperkt bewijs in proefdieren” en “beperkt bewijs in de mens” (IARC 2015). Het beperkte bewijs in proefdierstudies komt uit rattenstudies waarin verhoogde incidenties werden gevonden van tumoren in lever, testes en alvleesklier. Het beperkte bewijs in de mens is afgeleid uit een epidemiologische studie in de omwonenden van de DuPont-fabriek in Parkersburg in de VS (Vieiria et al. 2013) en een studie in de werknemers van hetzelfde bedrijf (Steenland en Woskie 2012). In deze studies werden positieve associaties gevonden tussen

blootstelling aan PFOA en het voorkomen van nierkanker en testeskanker.
De proefdiergegevens bestaan uit twee orale rattenproeven. In beide studies waren bij de hoogste dosering de frequenties van lever- en testestumoren verhoogd en in één studie de frequentie van alvleeskliertumoren. Voor de bepaling hoe relevant deze bevindingen zijn voor de lagere doseringsniveaus (in vergelijking met de proefdieren in deze studies) waaraan de mens kan worden blootgesteld is het belangrijk het ontstaansmechanisme van de gevonden tumoren te beschouwen. Op basis van de uitgevoerde genotoxiciteitstudies wordt PFOA beschouwd als een niet-genotoxische stof (EFSA, 2008; US-EPA 2014).Op basis van verdere mechanistische informatie concludeert US-EPA (2014) dat de levertumoren in de rat waarschijnlijk het eindresultaat zijn van de werking op PPAR-alfa receptor in de rat en dat ze daarom niet relevant zijn voor de mens. Voor de testestumoren (Leydigcel-tumoren) zou een hormonaal mechanisme de verklaring kunnen zijn maar daarover is op dit moment geen definitieve conclusie te trekken. Dat geldt ook voor de gevonden alvleeskliertumoren.

Omdat PFOA wordt beschouwd als een niet-genotoxische stof is de gezondheidskundige grenswaarde op basis van het gevoeligste effect ook beschermend tegen kanker. Om een indicatie te geven wat een overschrijding van deze grenswaarde betekent voor het risico op kanker kan op basis van proefdiergegevens en dosis gerelateerd kankerrisico worden berekend. US-EPA berekende voor de testistumoren in de rat een unit risk[2] van 0,07 mg^{-1} kg lg^{-1} dag^{-1}. Voor de alvleesklieren is de dosis-responsrelatie te onzeker voor berekening van een unit risk (US-EPA 2014). Op basis van de ‘unit risk’ voor testestumoren kan voor de berekende blootstelling van omwonenden bij DuPont/Chemours het mogelijke extra kankerrisico geschat worden. De uitkomst kan vergeleken worden met de in het Nederlandse milieubeleid voor chemische stoffen gedefinieerde standaardrisiconiveaus, nl. het Maximum Toelaatbare Risico (MTR) en Verwaarloosbare Risico (VR). Deze toetsing aan MTR en VR is alleen mogelijk voor de waargenomen testestumoren in proefdieren. Van de in epidemiologische studies gevonden associaties voor nier- en testestumoren wordt de dosis-respons te onzeker geacht voor een schatting van de carcinogene potentie.

[2] Een unit risk betekent dat een levenslange blootstelling gelijk aan 1 mg^{-1} kg lg^{-1} dag^{-1} overeenkomt met een extra kankerrisico van 0.07.

3 Blootstellingsschatting

3.1 PFOA in drinkwater en voedsel

Recent zijn verspreid over heel Nederland concentraties van PFOA in drinkwater ("tap water") bepaald (Zafeiraki et al., 2015). De gemeten concentraties varieerden van 1,9 tot 11,1 ng L^{-1}.

Recente metingen in de regio Dordrecht geven een gehalte in drinkwater aan van 2,5 ng PFOA L^{-1} (Evides mail 29-02-2016 aan RIVM). Het drinkwater in Dordrecht wordt geproduceerd uit Maaswater (Biesboschbekkens bovenstrooms) en diep grondwater van een andere locatie waarop geen invloed van het grondwater onder het bedrijventerrein is aangetoond (<0,5 ng PFOA L^{-1}). Op basis van de beschikbare informatie is voor drinkwater deze concentratie van 2,5 ng L^{-1} gekozen als het meest representatief.

Voor voedsel wordt (ook voor de locatie rond DuPont/Chemours) uitgegaan van de achtergrondbelasting zoals die in 2009 voor Nederland vastgesteld is. Deze belasting houdt geen rekening met de consumptie van eigen geteelde groenten en fruit.

Uitgaande van een in 2015 in de regio Dordrecht aangetroffen PFOA-concentratie in drinkwater van 2,5 ng PFOA L^{-1} en de achtergrondblootstelling uit de voeding in Nederland in 2009 resulteert een geschatte blootstelling via deze routes tussen 0,18 (mediaan) en 0,44 (99-percentiel) ng kg lg^{-1} dag^{-1} (Tabel 2).
In dit rapport is voor de blootstelling via drinkwater gerekend met de concentratie van het drinkwater dat bij de omwonenden rond Dupont/Chemours in Dordrecht uit de kraan komt. In het onderzoek wordt ervan uitgegaan dat de bewoners van het betreffende gebied dit water consumeren.
Een beperkt aantal metingen (in de periode 2014-2015) in drinkwater in voorzieningsgebieden ten noorden van de Merwede laten concentraties zien van 10- 40 ng PFOA L^{-1} (zie Technisch Addendum TA-1).
Deze gegevens zijn niet in het onderzoek gebruikt omdat de bewoners die dit drinkwater gebruiken niet in het onderzochte gebied in Dordrecht wonen.

Wanneer daarnaast ook rekening gehouden wordt met blootstelling uit lucht zoals die in de omgeving van de DuPont/Chemours vestiging opgetreden kan zijn, dan blijkt dat in de periode 1998 – 2012 de inhalatoire blootstelling verreweg de belangrijkste blootstellingsroute geweest is (zie Tabellen 3 en 4, voor details zie Technische Addendum TA-2).

Tabel 2.Geschatte blootstelling aan PFOA via drinkwater en voeding van omwonenden in de regio Dordrecht.

Blootstelling PFOA uit voeding en drinkwater (regio Dordrecht, ng kg lg^{-1} dag^{-1})		
Voeding	**Drinkwater**	**Totaal**
0,11 (mediaan)	0,07	0,18
0,37 (99-percentiel)	0,07	0,44

3.2 PFOA emissie en verspreiding naar lucht

Met behulp van het rekenmodel OPS-PRO versie 4.4.4 zijn verspreidingsberekeningen uitgevoerd op basis van de door de Omgevingsdienst en DuPont/Chemours ter beschikking gestelde emissiecijfers voor PFOA (karakteristieken en jaarvrachten). Het rekenmodel OPS-PRO is geschikt om de concentraties van aerosolen en gassen te berekenen. Uit literatuuronderzoek, navraag bij DuPont/Chemours zelf en de revisievergunning van 1998 blijkt dat het PFOA als gas vrijkomt bij een droogproces. Het gas coaguleert terwijl het vrijkomt en vormt aerosolen, kleine deeltjes. In de verspreidingsberekening is de diameter van de deeltjes als volgt aangenomen : 90% 0-1 µm, 10% 1-2,5 µm (conform opgave DuPont/Chemours per e-mail d.d. 13-10-2015).

Er is gerekend met de jaarlijkse vracht uit schoorstenen L12 (PTFE, de Teflonfabriek), L20 (FEP fabriek) en L42 (Viton). Voor de jaren 1998 tot en met 2003 zijn de jaargemiddelde concentraties berekend op basis van de meteorologie van dat jaar. Voor de andere jaren zijn de jaargemiddelde concentraties geschaald naar jaarvracht. De verspreiding is berekend in een grid van 50 bij 50 km. In dit grid is de concentratie berekend in cellen die elk 100 bij 100 meter groot zijn. Het rekenresultaat geeft daarmee niet de exacte concentratie op enig punt, maar de gemiddelde concentratie in de betreffende 100 x 100 m gridcel.

Op basis van het berekende verspreidingspatroon zijn twee onderscheidende zones gekozen waarin zich omwonenden kunnen bevinden, één zone op grotere afstand (de buitenste contour in het verspreidingskaartje in Technisch Addendum-TA-2) en een tweede zone met een tweemaal hoger jaargemiddelde concentratie (deze zone komt overeen met het gebied binnen de binnenste contour in het verspreidingskaartje in Technisch Addendum-TA-2).

Over de periode voor 1998 is alleen bekend dat de emissie van PFOA naar lucht in 1998 gereduceerd is en dat in de jaren ’90 de emissie naar verwachting hoger was dan in de periode van 1998 en later. In de jaren voor 1998 is vastgesteld dat: “In de jaren ’90 was de emissie naar verwachting hoger dan in de periode van 1998 en later. In het beperkte onderzoek naar de jaren voor 1998 is vastgesteld er vanaf 1992 tijdelijk een norm van 14 ton per jaar gold en dat de berekende emissievracht van lager dan 5 ton per jaar is gerapporteerd” (Memo Omgevingsdienst Zuid-Holland Zuid, 01 oktober 2015, Emissies PFOA bij Chemours en context van de gegevens, Zaaknummer 150531). Hieruit kan geconcludeerd worden dat de PFOA concentratie in de lucht van

omwonenden in de periode 1992 – 1998 hoger geweest is dan in de periode erna.
Om de onzekerheid in de emissie over de totale periode tussen 1970 en nu weer te geven bij het berekenen van te verwachten serumniveaus weer te geven zijn de volgende drie blootstellingsscenario's gebruikt:

Scenario 1
In scenario 1 wordt over de periode 1998-2012 uitgegaan van de op basis van de beschikbare emissiecijfers voor deze periode berekende PFOA concentraties in lucht. Tussen 1992 en 1998 wordt uitgegaan van een naar rato geschaalde jaargemiddelde concentratie in lucht op basis van een geschatte jaarvracht van 5000 kg jaar-1 voor deze periode. Vóór 1992 en na 2012 heeft geen emissie plaatsgevonden in dit scenario.

Scenario 2
Dit scenario is gelijk aan scenario 1 met als uitbreiding dat de jaarvracht van 5000 kg jaar-1 niet alleen wordt aangenomen voor 1992-1998 maar voor de totale periode vanaf 1970.

Scenario 3
Dit scenario is gelijk aan scenario 2 behalve dat voor de periode 1970-1992 een geleidelijke opbouw van de jaarvracht is aangenomen tot op het niveau van 5000 kg $jaar^{-1}$ in de periode 1992-1998.

De berekeningen van de concentratie in lucht moeten beschouwd worden als indicatief. Er zijn namelijk geen metingen van PFOA beschikbaar om de modelberekeningen te valideren. Hierbij moet wel aangegeven worden dat de grootste onzekerheid in de concentratieberekeningen naar alle waarschijnlijkheid in de emissiecijfers liggen.

Tabel 3. Geschatte blootstelling aan PFOA uit voeding, drinkwater en lucht (ng kg lg^{-1} dag^{-1}) op basis van jaargemiddelde concentratie in lucht in de binnenste contour in de periode 1998 – 2012.

Periode	**Voeding en drinkwater (99-percentiel)**	**Lucht**
1998	0,44	8,9
1999	0,44	9,1
2000	0,44	14,3
2001	0,44	6,6
2002	0,44	6,3
2003	0,44	1,4
2004	0,44	1,4
2005	0,44	1,1
2006	0,44	0,9
2007	0,44	0,6
2008	0,44	0,6
2009	0,44	0,6
2010	0,44	0,9
2011	0,44	0,6
2012	0,44	0,3

* Op basis van lichaamsgewicht van 70 kg

Tabel 4. Geschatte blootstelling aan PFOA uit voeding, drinkwater en lucht (ng kg lg^{-1} dag^{-1}) op basis van jaargemiddelde concentratie in lucht in de binnenste contour in de periode 1998 – 2012.

Periode	Voeding en drinkwater (99-percentiel)	Lucht
1998	0,44	17,7
1999	0,44	17,1
2000	0,44	28,6
2001	0,44	12,0
2002	0,44	11,7
2003	0,44	2,6
2004	0,44	3,7
2005	0,44	2,6
2006	0,44	2,3
2007	0,44	1,4
2008	0,44	1,7
2009	0,44	1,1
2010	0,44	1,7
2011	0,44	1,1
2012	0,44	0,9

3.3 Berekening serum concentratie met kinetisch model

Voor een risicobeoordeling van PFOA is gekozen voor de serumconcentratie als blootstellingsmaat. Vanwege de bioaccumulerende eigenschappen van PFOA is een blootstellingsmaat nodig die de historische blootstelling weerspiegelt. Daarnaast vereenvoudigt het gebruik van serumconcentratie de vergelijking tussen PFOA blootstelling via verschillende routes (oraal, inhalatoir)

Voor het berekenen van de relatie tussen de (orale of inhalatoire) blootstelling en het PFOA gehalte in het bloedserum is gebruik gemaakt van een zgn. één-compartiment kinetisch model (voor details, zie Technisch Addendum TA-4). Dit model is in overeenstemming met het model dat ATSDR en US EPA gebruikten om een gezondheidskundige referentiewaarde voor PFOA af te leiden en ook met het model dat in de VS gebruikt is om de gecombineerde PFOA blootstelling uit verschillende bloostellingsbronnen (drinkwater en lucht) te berekenen bij de casus in Parkersburg (Lorber en Egeghy, 2011; Shin et al., 2011a,b; Winquist et al., 2013).

In de modellering is aangenomen dat dagelijks 20 m^3 lucht ingeademd wordt en dat 50% van met de lucht ingeademd PFOA in het lichaam opgenomen wordt (Lober en Egeghy, 2011).

PFOA is in de lucht aanwezig als aerosol, vooral in de submicronfractie (≤ 1 µm) (zie boven). Om rekening te houden met het verschil tussen binnen- en buitenlucht en de verschillende binnenshuis en buitenshuis verblijftijden van omwonenden is in het kinetische model op de PFOA concentratie een correctiefactor van 0.6 toegepast. Deze factor is gekozen op basis van een studie waarin de penetratie van fijn stof van buitenlucht naar binnenlucht van verschillende fracties werd bepaald in woonhuizen (Park et al. 2014).

Gesimuleerde blootstellingsscenario's

Scenario 1

In scenario 1 wordt over de periode tussen 1998 en 2012 uitgegaan van de berekende PFOA concentraties in lucht (aflopende concentraties op basis van aflopende jaarvrachten, 1998 als basisjaar). Tussen 1992 en 1998 is voor de buitenste contour uitgegaan van een constante luchtconcentratie van 77 ng m^{-3} en voor de binnenste contour van 154 ng m^{-3} (voor details, zie Technisch Addendum TA-2).
In dit scenario was vóór 1992 en na 2012 de luchtconcentratie 0 ng m^{-3}.

Scenario 2

Voor de periode 1998- 2012 is scenario 2 gelijk aan scenario 1. Na 2012 was de luchtconcentratie 0 ng m^{-3}. Tussen 1970 en 1998 is voor de buitenste contour uitgegaan van een constante luchtconcentratie van 77 ng m^{-3} en voor de binnenste contour van 154 ng m^{-3}.

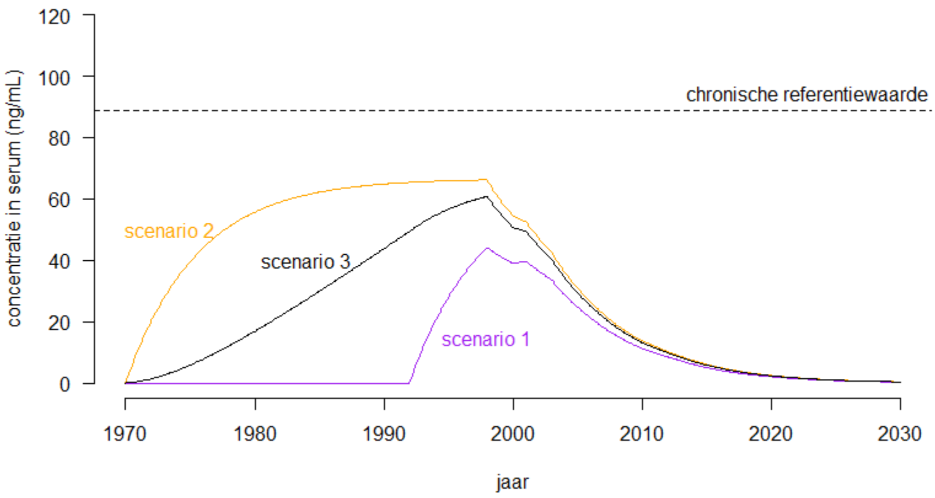
Scenario 3

Voor de periode 1998 - 2012 is scenario 3 gelijk aan scenario 1. Na 2012 was de luchtconcentratie 0 ng m^{-3}.Tussen 1992 en 1997 is voor de buitenste contour uitgegaan van een constante luchtconcentratie van 77 ng m^{-3} en voor de binnenste contour van 154 ng m^{-3}. Tussen 1970 en 1992 is uitgegaan van een lineaire toename tot 77 ng m^{-3} (buitenste contour) resp. 154 ng m^{-3} (binnenste contour) in 1992.

Gesimuleerde PFOA concentraties in bloedserum

In Technisch Addendum 5 zijn de gedetailleerde resultaten van de simulatie van de bloedserum PFOA concentratie opgenomen. De resultaten van de simulaties zijn weergegeven in Figuur 1 en 2.

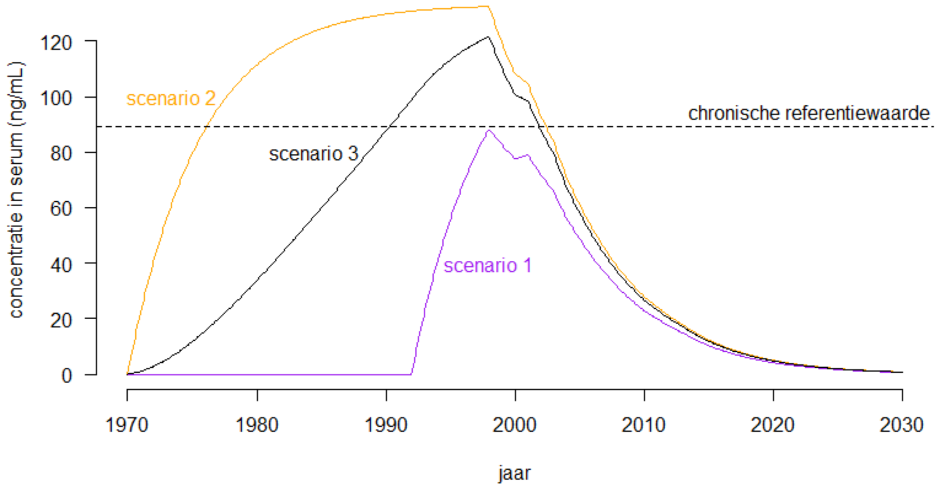
Figuur 1 laat het resultaat van de modelsimulaties zien van het verwachte PFOA gehalte in het serum van omwonenden in de buitenste contour over de periode 1970 – 2030. Bij deze simulaties is rekening gehouden met de onzekerheid in de emissiegegevens in de periode voorafgaande aan 1992 (scenario 1, 2 en 3).



Figuur 1 Modelsimulatie van het lange termijn tijdverloop van de PFOA concentratie (ng mL^{-1}) in het serum van omwonenden in de buitenste contour over de periode 1970 – 2030 t.g.v. het inademen van PFOA.

Stippellijn: levenslangegezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in serum gebaseerd op chronische leverhypertrofie op basis van extrapolatie vanuit een ratten studie (89 ng mL^{-1}). Paarse lijn: scenario 1, oranje lijn: scenario 2, zwarte lijn: scenario 3.
Ter vergelijk, de serum spiegel t.g.v. de blootstelling aan PFOA uit voeding en drinkwater bedraagt 4.4 ng mL^{-1}.

Figuur 2 laat het resultaat van de modelsimulaties zien van het verwachte PFOA gehalte in het serum van omwonenden in de binnenste contour over de periode 1970 – 2030. Ook bij deze simulaties is rekening gehouden met de onzekerheid in de emissiegegevens in de periode voorafgaande aan 1992 (scenario 1, 2 en 3).



Figuur 2 Modelsimulatie van het lange termijn tijdverloop van de PFOA concentratie (ng mL^{-1}) in het serum van omwonenden in de binnenste contour over de periode 1970 – 2030 t.g.v. het inademen van PFOA.
Stippellijn: levenslange gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in serum gebaseerd op chronische leverhypertrofie op basis van extrapolatie vanuit een ratten studie (89 ng mL^{-1}). Paarse lijn: scenario 1, oranje lijn: scenario 2, zwarte lijn: scenario 3.
Ter vergelijk, de serum spiegel t.g.v. de blootstelling aan PFOA uit voeding en drinkwater bedraagt 4.4 ng mL^{-1}.

4 Risicobeoordeling

4.1 Levertoxiciteit

Voor de buitenste contour laten de simulaties geen overschrijdingen zien van de levenslange gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in serum van 89 ng mL^{-1}. De serumconcentraties bereiken in de periode van de hoogste emissie waarden tot rond 45 ng mL^{-1} in scenario 1 tot rond 60 -70 ng mL^{-1} in scenario 2 en 3. Zoals de figuur duidelijk maakt, vertonen de serumniveaus vanaf het jaar 1998 een voortdurende daling (zie Figuur 1).

Voor de binnenste contour laten de simulaties langdurige overschrijdingen (tot 25 jaar) zien van de levenslange gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in serum van 89 ng mL^{-1}. De serumconcentraties bereiken in de periode van de hoogste emissie waarden tot rond 80 ng mL^{-1} in scenario 1 en tot rond 110-130 ng mL^{-1} in scenario 2 en 3. Zoals de figuur duidelijk maakt, vertonen de serumniveaus vanaf het jaar 1998 een daling en zullen zich vanaf het jaar 2003 onder de levenslange gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in bloedserum bevinden (zie Figuur 2).

4.2 Reproductietoxiciteit

Voor zowel de buitenste als de binnenste contour wordt de gezondheidskundige grenswaarde van 666 ng mL^{-1} op geen enkel moment in de periode tussen 1970 en nu overschreden. Het risico op reproductietoxiciteit wordt daarom als laag ingeschat.

4.3 Kankerrisico

In de berekening van de gezondheidskundige grenswaarden en in de risicobeoordeling is, zoals in het voorgaande al aangegeven, uitgegaan van de ‘bewijslast’ voor de verschillende effecten zoals gevonden in proefdierstudies en bij de mens. Op basis van de beschikbare informatie zijn levertoxiciteit en reproductie-effecten geïdentificeerd als de kritische effecten. Voor andere effecten is de bewijslast beperkt. Dit geldt ook voor de mogelijke kankerverwekkende werking door PFOA. Zowel proefdierstudies als de beschikbare epidemiologische studies geven “beperkt bewijs” (volgens het beoordelingsschema van de WHO) voor een carcinogene werking door PFOA.

Een risicoberekening op basis van de in proefdieren waargenomen frequentie testestumoren komt uit op een extra risiconiveau van rond één op miljoen per leven (voor details, zie Technisch Addendum TA-6). Dit komt overeen met het Verwaarloosbare Risico zoals gedefinieerd in het Nederlandse milieubeleid. Echter, uit de epidemiologische onderzoeken bij de Amerikaanse omwonenden en de werkers van de Washington Works in de VS komt een positieve associatie met het voorkomen van nierkanker en testeskanker. Voor deze groepen was de blootstelling duidelijk hoger dan die voor de Nederlandse omwonenden zoals beschreven in het huidige rapport. De duiding van deze associatie voor de Nederlandse situatie valt echter buiten het bestek van het huidige rapport.

5 Discussie en conclusie

Gezondheidskundige grenswaarden
Voor het beoordelen van een mogelijk gezondheidsrisico heeft het RIVM nieuwe gezondheidskundige grenswaarden afgeleid op basis van levertoxiciteit in semichronische dierstudies in ratten en op basis van reproductietoxiciteit in een studie in muizen.

Knaagdieren zijn extra gevoelig voor levereffecten door PFOA door de aanwezigheid van de PPAR-alfa-receptor. Dit maakt dat levertoxiciteit in knaagdieren een extra gevoelig criterium is voor leverschade in de mens. Er zijn aanwijzingen dat ook bij de reproductie-effecten zoals gevonden in de muis de PPAR-alfa-receptor een rol speelt. Dus ook voor deze effecten vertonen knaagdieren waarschijnlijk een extra gevoeligheid in vergelijking met de mens.

Voor de afleiding van de grenswaarde voor levereffecten zijn een studie met apen en een studie met ratten beschikbaar. Hoewel in de apenstudie voor alle blootstellingsniveaus serumconcentraties gerapporteerd zijn, is de relatie van deze niveaus met de toegediende dosis onduidelijk. Daarom is deze studie alleen gebruikt als onderbouwing van het ontstaan van levertoxiciteit als gevoeligste effect bij proefdieren. Het nadeel van de rattenstudie is de verhoogde gevoeligheid op basis van de aanwezigheid van PPAR-alfa-receptor. In deze studie hebben we dit nadeel gecompenseerd door de gebruikelijke correctiefactor voor verschil in gevoeligheid tussen proefdier en mens achterwege te laten. Daarom zijn in deze beoordeling de resultaten van de rattenstudie gebruikt voor de berekening van de gezondheidskundige grenswaarde.
De op deze wijze afgeleide grenswaarde (89 ng ml^{-1}) is lager dan de gezondheidskundige grenswaarde van US EPA (142 ng mL^{-1}). Echter een levenslange grenswaarde afgeleid van de ATSDR grenswaarde voor semichronische blootstelling zou lager uitvallen (21 ng mL^{-1}) .

Blootstellingsberekening
De beschikbare informatie over concentraties PFOA in drinkwater van het voorzieningsgebied van de productielocatie Dordrecht geeft aan dat de concentraties niet verhoogd zijn. Het betreffende drinkwater is afkomstig vanuit de Maas (Biesbosch) en diep grondwater van een andere locatie. Bekend is dat er in het verleden op de Merwede lozingen zijn geweest van afvalwater waarin PFOA aanwezig was (in aanmerkelijk hogere concentraties dan nu). Dit heeft mogelijk de grondwaterkwalitieit ten noorden van de Merwede beïnvloed. Het is niet uit te sluiten dat de aangetroffen concentraties PFOA in drinkwater aldaar veroorzaakt zijn door de lozing van afvalwater.
Voor voeding is uitgegaan van de achtergrondblootstelling voor voedsel in Nederland in 2009. Voor de schatting van de blootstelling via lucht van omwonenden werd een verspreidingsberekening uitgevoerd. Dit resulteerde in jaargemiddelde concentraties in lucht van de geëmitteerde PFOA-aerosol voor de jaren 1998-2012. Op basis van beschikbare informatie werden concentraties geschat voor de periode 1970-1998. Vanwege de onzekerheid van de emissie in deze periode

werden hiervoor 3 scenario's doorgerekend. Om ook de hogere jaargemiddelde concentraties dichtbij de bron mee te nemen in de berekening werden twee zones doorgerekend (binnenste en buitenste contour). Rond 1992 gold tijdelijk een emissie norm van 14 ton per jaar. In deze risicobeoordeling is voor de periode 1970 – 1998 niet gerekend met deze hoge jaarvracht. Hadden wij de risico's ook voor dit maximale scenario doorgerekend dan had dit logischerwijze geleid tot hogere risico's. Op basis van de beschikbare informatie lijkt dit maximale scenario niet realistisch.

Berekende serumconcentraties
De berekende concentraties in serum als gevolg van inademing liggen duidelijk boven de achtergrond. Ter vergelijking: ECHA/RAC (2015a) vermeldt voor de algemene bevolking een 'typische concentratie' van 3,5 ng mL^{-1} en als 'reasonable worst case' 21 ng mL^{-1} Zoals verwacht worden in werkers op PFOA productie locaties aanzienlijk hogere gehalten aangetroffen (volgens ECHA/RAC typische concentratie 2639 ng mL^{-1}, hoogste 5630 ng mL^{-1}).

Voor omwonenden is lucht de belangrijkste blootstellingsbron aan PFOA. De berekeningen in deze beoordelingen zijn uitgevoerd op basis van blootstelling via de lucht. De blootstelling aan PFOA via voeding en drinkwater van 0.44 ng/kg lg/dag resulteert in een "steady state" serumspiegel van 4.4 ng/ml.

De berekende maximale serumconcentraties voor de omwonenden van de fabriek in Dordrecht zijn voor de buitenste contour 70 ng mL^{-1} en voor de binnenste contour tot rond 130 ng mL^{-1}. Deze niveaus liggen in de lage range van de niveaus zoals geschat voor het Amerikaanse cohort van omwonenden rond de DuPont fabriek in Parkersburg. Een belangrijk verschil met de Amerikaanse situatie is dat daar concentraties in drinkwater over een relatief groot gebied sterk verhoogd waren (tot enkele duizenden ng L^{-1}). Dat leidde daar bij de hoogst blootgestelde subpopulatie tot duidelijk hogere serumniveaus. Emmett et al. (2006) rapporteren voor het jaar 2002-2004 serumniveaus van 175-550 ng mL^{-1} bij hoog blootgestelde omwonenden (Inter Quartile Range, IQR).

Risico voor leverhypotrofie
Voor de binnenste contour worden langdurige overschrijdingen berekend van de levenslange grenswaarde voor PFOA in serum van 89 ng mL^{-1}. Uitgaande van Scenario 2 worden serumconcentraties tot rond 130 ng mL^{-1} berekend in de periode van de hoogste emissie en liggen de concentraties gedurende een periode van 25 jaar boven de levenslange grenswaarde. Dit betekent dat er een verhoogd risico voor leverhypertrofie is geweest gedurende deze periode. De totale overschrijding in termen van lichaamsbelasting is aanzienlijk.

In de Amerikaanse populatie van omwonenden van de Washington Works in Parkersburg werd in 2005-2006 bevolkingsonderzoek gedaan naar biomarkers voor leverschade met als enige afwijking een geringe verhoging van het leverenzym ALAT in het serum (Gallo *et al.,* 2012). In 2002-2004 vonden Emmett *et al.* (2006) in een subpopulatie van dezelfde populatie van omwonenden geen effect op leverenzymen. De gerapporteerde serumniveaus voor deze populatie waren 175 – 550 ng

mL^{-1}. Een kanttekening daarbij is deze Amerikaanse bevindingen gedaan zijn op een tijdstip waarop de emissie en de blootstelling al afgenomen waren en dus ook de serumconcentraties al dalende waren (Winquist et al. 2013).

Uit de beschikbare arbeidstoxicologische studies (uitgevoerd bij bedrijven in de VS, België en Italië) komt voor wat betreft levereffecten geen eenduidig beeld. In verschillende groepen werknemers met hoge PFOA serumniveaus (>1000 ng/mL^{-1}) werden verhogingen van levertransaminases of gamma-glutamyl-transferase (GGT) gevonden maar in andere vergelijkbare studies werd dit niet gevonden.

In aanmerking nemend dat de bestudeerde populaties (omwonenden rond het bedrijf in Parkersburg, werkers in verschillende bedrijven) duidelijk hoger blootgesteld waren dan de Nederlandse omwonenden wijzen deze bevindingen erop dat voor de binnenste contour het risico voor levertoxiciteit in de periode van hoge emissie waarschijnlijk gering was.

Voor de binnenste contour zijn de berekende serumconcentraties voor alle scenario's sinds 2002 lager dan de gezondheidskundige grenswaarde. Dit betekent dat de berekende huidige serumconcentraties geen risico meer vormen.

Voor de buitenste contour is voor de periode 1970 -2030 geen overschrijding van de levenslange grenswaarde voor PFOA in serum van 89 ng mL^{-1} berekend.

Mogelijke reproductietoxiciteit
Voor zowel de buitenste als de binnenste contour wordt de gezondheidskundige grenswaarde van 666 ng mL^{-1} in de periode tussen 1970 en nu niet overschreden. Het risico op reproductietoxiciteit wordt daarom als laag ingeschat.

Mogelijk kankerrisico
In de berekening van de gezondheidskundige grenswaarden en in de risicobeoordeling is uitgegaan van de 'bewijslast' voor de verschillende effecten zoals gevonden in proefdierstudies. Op basis van de beschikbare informatie zijn levertoxiciteit en reproductie-effecten geïdentificeerd als de kritische effecten. Voor andere effecten is de bewijslast beperkt. Dit geldt ook voor de mogelijke kankerverwekkende werking door PFOA. Zowel proefdierstudies als de beschikbare epidemiologische studies geven "beperkt bewijs" (volgens het beoordelingsschema van de WHO) voor een carcinogene werking door PFOA.

Een risicoberekening op basis van de in proefdieren waargenomen frequentie testestumoren komt uit op een extra risiconiveau van rond één op miljoen per leven. Dit komt overeen met het Verwaarloosbare Risico zoals gedefinieerd in het Nederlandse milieubeleid. Echter, uit de epidemiologische onderzoeken bij de Amerikaanse omwonenden en de werkers van de Washington Works in de VS komt een positieve associatie met het voorkomen van nierkanker en testeskanker. Voor deze groepen was de blootstelling duidelijk hoger dan die voor de

Nederlandse omwonenden zoals beschreven in het huidige rapport. De duiding van deze associatie voor de Nederlandse situatie valt buiten het bestek van het huidige rapport.

Conclusie en Aanbevelingen
De resultaten van deze studie wijzen op de mogelijkheid van een langdurige overschrijding van de grenswaarde voor blootstelling aan PFOA voor de omwonenden in de directe omgeving van de fabriek van Dupont/Chemours in Dordrecht. Deze situatie heeft mogelijke nadelige effecten op de lever tot gevolg gehad. Exacte informatie over de emissie naar de lucht in de periode 1970 -1998 zal een meer nauwkeurige beschrijving van de duur van de overschrijding opleveren. Er is geen verhoogd risico voor reproductie toxiciteit berekend en een eerste berekening geeft geen aanwijzingen voor een verhoogd kankerrisico. De PFOA emissie is sinds 2012 gestopt en in deze studie wordt berekend dat de huidige PFOA concentraties in het bloed van omwonenden zijn gedaald onder de chronische gezondheidskundige grenswaarde.

De blootstelling van de omwonenden van de fabriek in Dordrecht en de berekende serumconcentraties zijn lager dan bij de omwonenden van de fabriek in Parkersburg, West Virginia, Amerika.

Aanbevolen wordt om in het intrekgebied van de drinkwaterwinningen ten noorden van de Merwede metingen naar PFOA te doen in individuele winputten. Als bepaalde winputten hogere concentraties bevatten kunnen specifieke maatregelen worden genomen.

De huidige risicobeoordeling geeft nog niet aan of gezondheidsonderzoek bij omwonenden zinvol is. Om hierover een conclusie te kunnen trekken wordt een nadere evaluatie van alle epidemiologische informatie aanbevolen. Deze moet uitwijzen of er mogelijk verdere klachten of aandoeningen zijn die nadere aandacht behoeven voor de omwonenden van DuPont/Chemours in Dordrecht.

Daarnaast kan een gerichte steekproef onder omwonenden worden genomen om te controleren of de bloedserum waardes voor het jaar 2016 inderdaad onder de gezondheidskundige grenswaarde liggen. Bestudering van de epidemiologische gegevens en gericht bloedonderzoek kan tot een betere inschatting van het nut van gezondheidsonderzoek leiden.

In deze studie is geen onderzoek gedaan naar de risico’s voor werknemers. Op basis van de veronderstelling dat werknemers hoger zijn blootgesteld dan omwonenden wordt nader onderzoek naar de risico's van werknemers aanbevolen.

Referenties

Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ and Lau C (2007) Perfluorooctanoic Acid–Induced Developmental Toxicity in the Mouse is Dependent on Expression of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-alpha. Toxicological Sciences 98(2), 571–581.

ATSDR (2015) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls (draft for public comment).

Butenhoff JL, Costa G, Elcomb C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G, Lieder P, Olsen G and Thomford P (2002) Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. Toxicol. Sci., 69; 244-257.

Butenhoff JL, Kennedy GL,Hinderliter PM, Lieder PH, Jung R, Hansen KJ, Gorman GS, Noker PE, Thomford PJ (2004) Pharmacokinetics of Perfluorooctanoate in Cynomolgus Monkeys. Toxicol. Sci., 82, 394–406.

C8 Science Panel (2012) Probable Link Evaluation for Liver Diseases. http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Probable_Link_C8_Liver_29Oct2012.pdf (Geraadpleegd op 15 maart 2016).

ECHA/RAC (2015a) ECHA/Committee for Risk Assessment (RAC) /Committee for Socio-Economic Analysis (SEAC), Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related substances, ECHA/RAC/RES-O-0000006229-70-02/F, ECHA/SEAC/RES-O-0000006229-70-02/F, compiled version prepared by the ECHA Secretariat of RAC's opinion (adopted 8September 2015) and SEAC's opinion (adopted 4 December 2015).

ECHA/RAC (2015b) Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) - Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on Perfluorooctanoic acid (PFOA), PFOA salts and PFOA-related substances ECHA/RAC/RES-O-0000006229-70-02/F. http://echa.europa.eu/documents/10162/fa20d0e0-83fc-489a-9ee9-01a68383e3c0 (Geraadpleegd op 15 maart 2016)

EFSA (2008) European Food Safety Authority (EFSA). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2004-163). EFSA Journal, 653: 1-131.

EFSA (2009). Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. The EFSA Journal 1150, 1-72.

EFSA (2011) European Food Safety Authority (EFSA). 2011. Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food. EFSA Panel

on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal, 9(5): 2156.

Emmett EA, Shofer FS,Zhang H, Freeman D, Desai C, Shaw LM (2006) Community Exposure to Perfluorooctanoate: Relationships Between Serum Concentrations and Exposure Sources. J Occup Environ Med. 2006 August ; 48(8): 759–770.

Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa M-J, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM, Fletcher T (2012) Serum Perfluorooctanoate (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) Concentrations and Liver Function Biomarkers in a Population with Elevated PFOA Exposure. Environ Health Perspect 120:655–660.

Hinderliter, PM, DeLorme, MP, Kennedy, GL (2006) Perfluorooctanoic acid: Relationship between repeated inhalation exposures and plasma PFOA concentration in the rat. Toxicology 222: 80 – 85.

IARC (2014) Carcinogenicity of perfl uorooctanoic acid, tetrafl uoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. Lancet Oncology Vol 15 August 2015.

JECFA (2002). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Safety evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series 48, WHO, Geneva, 2002.

JECFA (2005). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Summary and Conclusions of the sixty-fourth meeting, Rome, 2005.

Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, NarotskyMG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ (2006). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. Toxicol Sci, 90(2): 510 – 518.

Lorber M, Egeghy PP (2011) Simple intake and pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Americans to perfluorooctanoic acid, PFOA. Env Sci Technol 45: 8006 – 8014.

Macon MB, Villanueva LTR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L and Fenton SE (2011) Prenatal Perfluorooctanoic Acid Exposure in CD-1 Mice: Low-Dose Developmental Effects and Internal Dosimetry. Toxicological sciences 122(1), 134–145.

Noorlander CW, Leeuwen SPJ van, Biesebeek JD te, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ (2011) Levels of perfluorinated compounds in food and dietary intake of PFOS and PFOA in The Netherlands. J Agric Food Chem, 59: 7496 – 7505.

Park J-S, Jee N-Y, Jeong J-W (2014) Effects of types of ventilation system on indoor particle concentrations in residential buildings. Indoor Air 2014; 24: 629–638.

Paustenbach DJ, Panko JM, Scott PK, Unice KM (2007) A methodology for estimating human exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA): a

retrospective exposure assessment of a community (1951–2003). J Toxicol Environ Health A 70: 28–57.

Perkins, R, Butenhoff J, Kennedy G, Palazzolo M. (2004) 13-Week dietary study of ammonium perfluoroctanoate (APFO) in male rats. Drug Chem Tox, 27: 361 – 378.

SCF (2000) Opinion of the SCF on the Risk Assessment of Dioxins and Dioxin-like PCBs in Food. SCF/CS/CNTM/Dioxins/8 Final, 2000.

SCF (2001) Opinion of the Scientific Commission on Food on the Risk Assessment of Dioxins and Dioxin-like PCBs in Food, Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of the 22th November 2000, CS/CNTM/Dioxin/20 final, 2001.

Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW, Case MT, Butenhoff JL (2002) Subchronic Toxicity Studies on Perfluorooctanesulfonate Potassium Salt in Cynomolgus Monkeys. Toxicological Sciences 68, 249–264.

Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Detwiler R, Sanders B, Steenland K (2011a) Environmental fate and transport modeling for perfluorooctanoic acid emitted from the Washington Works facility in West Virginia. Environ Sci Technol 45:1435–1442.

Shin H-M, Vieira V.M., Ryan P.B., Steenland, K., Bartell, S.M. (2011b) Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 health project. Env Health Perspect 119: 1760 – 1765.

Steenland K, Woskie S (2012) Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Perfluorooctanoic Acid. American Journal of Epidemiology Vol. 176, No. 10: 909-917.

Taylor J, Shrubsole C, Davies M, Biddulph P, Das P, Hamilton I, Vardoulakis S, Mavrogianni A, Jones B, Oikonomou (2014 The modifying effect of the building envelope on population exposure to PM2.5 from outdoor sources. Indoor Air, 24: 639 – 651.

Tucker DK, Macon MB, Strynar MJ, Dagnino S, Andersen E, Fenton SE (2015) The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. Reproductive Toxicology 54, 26–36.

US EPA (2012a) Reanalysis of Key Issues Related to Dioxin Toxicity and Response to NAS Comments, Volume 1 (CAS No. 1746-01-6), EPA/600/R-10/038F www.epa.gov/iris.

US EPA (2012b) EPA's reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response, NAS comments, Volume 1, (CAS No. 1746-01-6).

US EPA (2014) Health effects document for perfluorooctanoic acid (PFOA), Office of Water (4304T) Health and Ecological Criteria Division,

Washington DC 20460, EPA Document number 822R14001, Februari 2014.

Van Leeuwen FXR, Younes, MM (2000) Consultation on assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): Executive summary. Food Add Contam, 17 (4): 223-240.

Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM Webster TF, Fletcher T (2013) Perfluorooctanoic Acid Exposure and Cancer Outcomes in a Contaminated Community: A Geographic Analysis. Environmental Health Perspectives, volume 121 , nr 3, Maart 2013: 318-323

White SS, Stanko JP Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE (2011) Gestational and Chronic Low-Dose PFOA Exposures and Mammary Gland Growth and Differentiation in Three Generations of CD-1 Mice. Environ Health Perspect 119:1070–1076.

Winquist, A, Lally C, Shin H-M, Steenland K (2013) Design, methods and population for a study of PFOA health effects among highly exposed Mid-Ohio Valley community residents and workers. Env Health Perspect, 121: 893 – 899.

Zafeiraki, E, Costopoulou, D, Vassiliadou, I, Leondiakis, L, Dassenakis, E, Traag, W, Hoogenboom RLAP, Leeuwen SPJ van (2015)

Determination of perfluoralkylated substance (PFASs) in drinking water from the Netherlands. Food Add Contam Part A, 32 (12): 2048 – 2057.

Technisch Addendum

TA-1 Inname uit voeding en drinkwater

In 2009 is de blootstelling aan PFOA uit Nederlandse voeding en drinkwater vastgesteld (Noorlander *et al.*, 2011). Deze blootstelling is berekend door statistische modellering van monitoringresultaten van perfluorverbindingen (waaronder PFOA) in Nederlandse voedingsmiddelen en drinkwater en voedselconsumptiegegevens. Op individueel niveau kon de dagelijkse korte termijn inname van PFOA berekend worden. Op populatieniveau was dit voor de levenslange dagelijkse inname het geval.

De korte termijn inname bedroeg uit de voeding bedroeg 112 pg PFOA/kg lg/dag. Voor drinkwater bedroeg dit 138 pg PFOA/kg lg/dag. Aan de gezamenlijke inname van 250 pg/kg lg/dag droeg drinkwater dus voor 55% bij (uitgaande van de gebruikte PFOA concentratie in drinkwater van 9 pg PFOA/g drinkwater en een lichaamsgewicht van 70 kg komt dit overeen met een dagelijkse inname van 1073, afgerond 1000, g drinkwater).

De levenslange dagelijkse PFOA inname werd op 0,24 ng/kg lg/dag (mediaan) tot 0,50 ng/kg lg/dag (99-percentiel) waarde geschat. Uitgaande van een dagelijkse inname van 1000 g water (volgend uit voedselconsumptiegegevens), een gehalte van 9 pg PFOA/g en een lichaamsgewicht van 70 kg komt dit neer op de volgende afhankelijkheid van de ingenomen drinkwaterconcentratie:

Lange termijn inname (mediaan, pg/kg lg/dag) =
$111 + 1000/70 \times C_{drinkwater}$ (pg/g water)

Lange termijn inname (99-percentiel, pg/kg lg/dag) =
$371 + 1000/70 \times C_{drinkwater}$ (pg/g water)

Op basis van Noorlander *et al*. bedraagt de mediaan voor de blootstelling aan PFOA uit (alleen) de voeding dus 111 pg/kg lg/dag. Voor de 99-percentiel is dit 371 pg/kg lg/dag.

Metingen in drinkwater in de omgeving van Dordrecht geven een gehalte van
2,5 ng PFOA L^{-1} aan (Evides mail 29-02-2016 aan RIVM). Wanneer van deze concentratie en een dagelijkse drinkwaterconsumptie van 2 L (in overeenstemming met WHO (2011) Guidelines for Drinking-Water Quality (fourth edition)) uitgegaan wordt, dan laat zich een drinkwaterblootstelling van
2500 x 2/70 = 71 pg PFOA/kg lg/dag berekenen.

Samen met de blootstelling via de voeding komt dit overeen met 71 + 111 = 182 resp. 71 + 371 = 442 pg PFOA/kg lg/dag voor de mediane en de 99-percentiel voor de gezamenlijke PFOA blootstelling uit voeding en drinkwater.

Voor de risicobeoordeling wordt als “realistic worst case” de P99 blootstelling vanuit voeding en drinkwater meegenomen, namelijk 442 pg PFOA/kg lg/dag.

In het drinkwater geproduceerd uit grondwater dat onder invloed van de Merwede staat zijn meetgegevens beschikbaar van 2014-2015 (Oasen persoonlijke mededeling). Deze gegevens zijn hieronder weergegeven, maar niet meegenomen in deze studie omdat dit drinkwater niet aan het gebied in Dordrecht is geleverd.

Tabel TA-1.1 Metingen in drinkwater geproduceerd uit grondwater dat onder invloed van de Merwede staat (2014-2015). Gegevens beschikbaar gesteld door Oasen.

Drinkwaterproductielocatie	Concentratie PFOA (minimum – maximum (µg/L) N=aantal metingen
A	0,02 - 0,03 N= 7
B	<0,01 - 0,04 N= 7
C	0,01 – 0,03 N= 7

Referenties

Noorlander CW, Leeuwen SPJ van, Biesebeek JD te, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ. 2011. Levels of perfluorinated compounds in food and dietary intake of PFOS and PFOA in The Netherlands. J Agric Food Chem, 59: 7496 – 7505.

Zafeiraki, E, Costopoulou, D, Vassiliadou, I, Leondiakis, L, Dassenakis, E, Traag, W, Hoogenboom RLAP, Leeuwen SPJ van. 2015. Determination of perfluoralkylated substance (PFASs) in drinking water from the Netherlands. Food Add Contam Part A, 32 (12): 2048 – 2057.

TA-2 Berekeningen PFOA luchtconcentraties

Uitgangspunten
De volgende uitgangspunten zijn gebruikt:

- De verspreidingsberekening is uitgevoerd met het rekenmodel OPS-PRO versie 4.4.4. Dit rekenmodel is ontwikkeld door het RIVM. Het is geschikt om de concentraties van een stof in een omgeving op een(standaard) hoogte van 4 m te berekenen. Men kan zowel de verspreiding van aerosolen als van gassen berekenen.
- Uit literatuuronderzoek, navraag bij Chemours zelf en de revisievergunning van 1998 blijkt dat het PFOA als gas vrijkomt uit een droogproces in beide fabrieken. Het gas echter coaguleert terwijl het vrijkomt en vormt aerosolen, kleine deeltjes (Paustenbach *et al.*, 2007 en Shin *et al.*, 2011). Dit proces duurt nog enige tijd voort nadat het PFOA is vrijgekomen. Ook kan het PFOA zich hechten aan andere stofdeeltjes die zich in de lucht bevinden.
- In de verspreidingsberekening is de diameter van de deeltjes als volgt aangenomen: 90% 0 tot 1 µm en 10% 1 tot 2,5 µm (informatie Chemours per e-mail d.d. 13-10-2015). Deze deeltjesgrootteverdeling komt nagenoeg overeen met de verdeling die door Paustenbach is gerapporteerd (Paustenbach *et al.*, 2007).
- Er is gerekend met de jaarlijkse vracht uit schoorstenen L12 (PTFE, de Teflonfabriek), L20 (FEP fabriek) en L42 (Viton). De jaargemiddelde concentraties voor de jaren 1998 tot en met 2003 zijn bepaald waarbij gerekend is met de meteorologie van het betreffende jaar. Voor de andere jaren zijn de jaargemiddelde concentraties geschaald naar jaarvracht.
- De emissiekarakteristieken van de schoorstenen zijn overgenomen uit de aanvraag om revisievergunning van 1998. Daarbij is de temperatuur van schoorsteen 12 overgenomen uit de opgave van Chemours per e-mail d.d. 13 oktober 2015. De gebruikte emissie karakteristieken zijn weergegeven in Tabel TA-2.1.
- De jaarvrachten voor elke schoorsteen zijn weergegeven in Tabel TA-2.2. Deze gegevens zijn afkomstig uit het Electronisch Milieu Jaarverslag en/of zijn opgegeven door Chemours.
- De verspreiding is berekend in een grid van 50 bij 50 km. In dit grid is de concentratie berekend in cellen die elk 100 bij 100 meter groot zijn. Het rekenresultaat geeft daarmee niet de exacte concentratie op enig punt, maar de gemiddelde concentratie in de betreffende gridcel.

Tabel TA-2.1 Emissie karakteristieken schoorsteen L12, L20 en L42.

Parameter	**Schoorstenen**		
	L12 (PTFE)	**L20 (FEP)**	**L42 (Viton)**
x coördinaat-RDM (m)	109726	109817	109844
y coördinaat-RDM (m)	425865	425858	425831
hoogte schoorsteen (m)	20	28	21
temperatuur (K)	323	353	Omgevingstemperatuur fabriekshal
debiet (Nm³/uur)	20.000	700	11.000
warmte-inhoud (MW)	0,252	0,0164	-

Jaarvracht 1998 -2013

Tabel TA-2-2. Emissies naar lucht PFOA, Chemours

Jaar	**Vracht L12 (kg per jaar)**	**Vracht L20 (kg per jaar)**	**Vracht L42 (kg per jaar)**	**Totaal**
1998	1595	54	500	2149
1999	1682	27	500	2209
2000	2420	612	500	3532
2001	1505	192	125	1822
2002	1876	25	0	1901
2003	415	33	0	448
2004	452	83	0	535
2005	332	46	0	378
2006	276	76	0	352
2007	177	67	0	244
2008	185	79	0	264
2009	148	40	0	188
2010	187	98	0	285
2011	135	60	0	195
2012	85	49	0	134
2013	0	0	0	0

NB. De roze gekleurde cellen bevatten informatie zoals verkregen van Chemours. De overige cellen bevatten informatie verkregen van de Omgevingsdienst-ZHZ /Provincie-ZH.

Concentratieberekeningen: Resultaten

Buitenste countour

Voor de omwonenden in de buitenste contour zijn de rekenresultaten weergegeven in Tabel TA-2.3. Het ruimtelijk patroon van de rekenresultaten van alle gridcellen voor het jaar 2000 is weergegeven in Figuur TA-2.1. Dit is het jaar waarop de grootste jaarvracht gerapporteerd is.

Tabel TA-2.3 Berekende PFOA emissie en daaruit volgende jaargemiddelde luchtconcentratie van PFOA op omwonenden niveau (buitenste contour, zie Figuur TA-2-1) en de hiermee samenhangende inhalatoire dagelijkse PFOA inname door omwonenden door inademing van 20 m^3 lucht.

Jaar	**PFOA emissie**	**PFOA concentratie**	**Inname**
	(kg $jaar^{-1}$)	**(buitenste contour, max, ng m^{-3})**	**(wonen, max, ng dag^{-1})**
1998 lt	2149	33	660
1998	2149	31	620
1999	2209	32	640
2000	3532	50	1000
2001	1822	23	460
2002	1901	22	440
2003	448	5	100
2003 lt	448	5	100
2004	535	5	100
2005	378	4	80
2006	352	3	60
2007	244	2	40
2008	264	2	40
2009	188	2	40
2010	285	3	60
2011	195	2	40
2012	134	1	20

Over de periode voor 1998 is alleen bekend dat de emissie van PFOA naar lucht in 1998 gereduceerd is en dat in de jaren ’90 de emissie naar verwachting hoger was dan in de periode van 1998 en later. In de jaren voor 1998 is vastgesteld dat: “In de jaren ’90 was de emissie naar verwachting hoger dan in de periode van 1998 en later. In het beperkte onderzoek naar de jaren voor 1998 is vastgesteld er vanaf 1992 tijdelijk een norm van 14 ton per jaar gold en dat de berekende emissievracht van lager dan 5 ton per jaar is gerapporteerd” (Memo Omgevingsdienst Zuid-Holland Zuid, 01 oktober 2015, Emissies PFOA bij Chemours en context van de gegevens, Zaaknummer 150531).

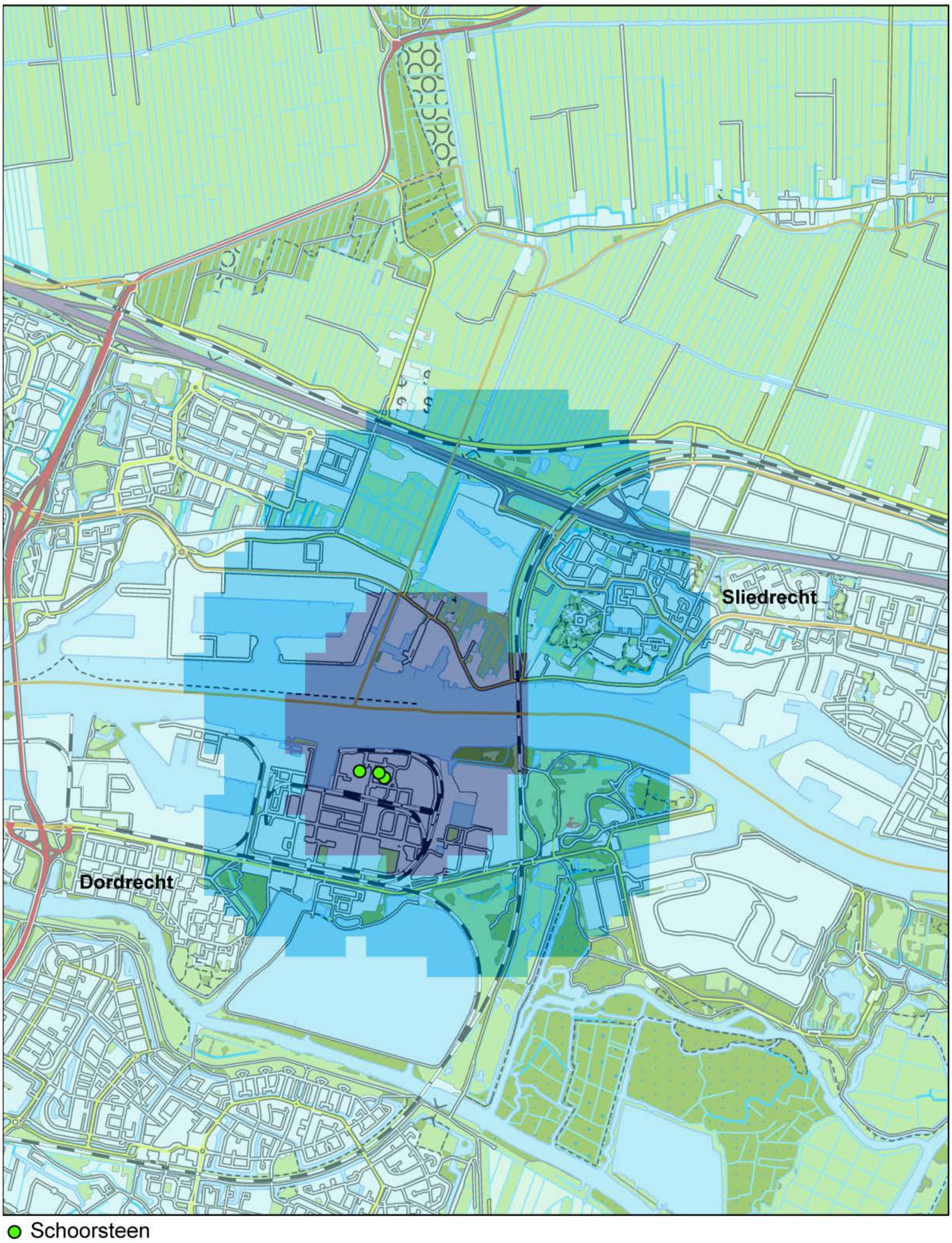
Hieruit kan geconcludeerd worden dat de PFOA concentratie in de lucht van omwonenden in de buitenste contour in de periode 1992 – 1998 hoger geweest is dan in de periode erna. In de kinetische modelsimulaties is daarom als “worst case” aangenomen dat in deze periode de emissiejaarvacht 5000 kg bedroeg, met een geschaalde jaarlijkse PFOA concentratie in de lucht van omwonenden van 5000/2149 x 33 = 77 ng m^{-3}.

Binnenste contour
Zoals Figuur TA-2.1 laat zien is de blootstelling aan PFOA op de omwonenden locatie die het dichts bij de bron ligt ongeveer 2 keer hoger dan op een verder van de bron gelegen locatie zoals bv. de buitenste contour.
Voor de omwonenden van deze locatie zijn de rekenresultaten weergegeven in Tabel TA-2.4.

Tabel TA-2.4 Berekende PFOA emissie en daaruit volgende jaargemiddelde luchtconcentratie van PFOA op omwonenden niveau (binnenste contour) en de hiermee samenhangende inhalatoire dagelijkse PFOA inname door omwonenden door inademing van 20 m^3 PFOA bevattende lucht.

Jaar	PFOA emissie (kg $jaar^{-1}$)	PFOA concentratie (binnenste contour, max, ng m^{-3})	Inname (wonen, max, ng dag^{-1})
1998 lt	2149	66	1320
1998	2149	62	1240
1999	2209	60	1200
2000	3532	100	2000
2001	1822	42	840
2002	1901	41	820
2003	448	9	180
2003 lt	448	11	220
2004	535	13	260
2005	378	9	180
2006	352	8	160
2007	244	5	100
2008	264	6	120
2009	188	4	80
2010	285	6	120
2011	195	4	80
2012	134	3	60

In de kinetische modelsimulaties is daarom als “worst case” aangenomen dat in de periode 1922 – 1998 de PFOA concentratie in de lucht van omwonenden een constant niveau van 5000/2149 x 66 = 154 ng m^{-3} gehad heeft.



Figuur TA-2.1 De berekende jaargemiddelde PFOA concentratie in de buitenlucht in 2000 (ng m^{-3}) in de omgeving van DuPont Chemours Nederland. Contouren geven de gebieden weer waarin een minimale concentratie berekend is van 25 (lichtblauw) respectievelijk 75 ng m^{-3} (donkerblauw) De mediane concentratie waaraan omwonenden in deze gebieden kunnen zijn blootgesteld bedraagt 50 (lichtblauw) respectievelijk 100 ng m^{-3} (donkerblauw). De berekeningen moeten als indicatief beschouwd worden.

Modelsimulaties: Scenario's

Zoals eerder beschreven is de PFOA emissie voor 1992 onzeker. Om deze onzekerheid in het berekenen van het effect op de historische blootstelling op de te verwachten serumniveau's in 2016 weer te geven zijn de volgende drie blootstellingsscenario's doorgerekend:

Scenario 1
1998-2012: PFOA concentraties in lucht zoals berekend. Na 2012 geen emissie meer.
Tussen 1992 en 1997: buitenste contour 70 ng m^{-3}; binnenste contour 140 ng m^{-3}. Voor 1992 geen emissie.

Scenario 2
1998-2012: PFOA concentraties in lucht zoals berekend. Na 2012 geen emissie meer.
Tussen 1970 en 1997: buitenste contour 70 ng m^{-3}; binnenste contour 140 ng m^{-3}. Voor 1970 geen emissie.

Scenario 3
1998-2012: PFOA concentraties in lucht zoals berekend. Na 2012 geen emissie meer.
1992 – 1997: buitenste contour 70 ng m^{-3}; binnenste contour 142 ng m^{-3}. Tussen 1970 en 1992 lineair toemend tot 70 ng m^{-3} (buitenste contour) resp. 140 ng m^{-3} (binnenste contour) in 1992. Voor 1970 geen emissie.

Referenties

Paustenbach DJ, Panko JM, Scott PK, Unice KM. 2007. A methodology for estimating human exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA): a retrospective exposure assessment of a community (1951–2003). J Toxicol Environ Health A 70: 28–57.

Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Detwiler R, Sanders B, Steenland K, et al. 2011. Environmental fate and transport modeling for perfluorooctanoic acid emitted from the Washington Works facility in West Virginia. Environ Sci Technol 45:1435–1442.

TA-3 Afleiding van de Assessment Factor voor semi-chronische → chronische toxiciteit.

ATSDR derived a subchronic Health Based Guidance Value (HBGV, Nederlands: "gezondheidskundige referentiewaarde"), i.e. "a HBGV relating to an exposure duration between 14 and 365 days". However, the actual exposure duration for the population living close to the DuPont site may grossly exceed this period and may even be as long as 42 years (1970-2012). It is thus concluded that the exposure duration related to the ATSDR HBGV does not correspond with the actual exposure duration. Below, it is discussed why the study underlying the ATSDR HBGV should be considered as a subchronic guidance value. In addition, an approach to arrive at a chronic HBGV is provided.

ATSDR derived a (chronic) HBGV based on a 6-month study in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*)[3]. However, no assessment factor was applied to account for the uncertainty of using a subchronic study as a surrogate for a chronic study.
The 6-months during study is considered a subchronic study. The life span of cynomolgus monkeys is approximately 30 years[4]. According to the EPA[5], EHC[6] and OECD[7] definitions, subchronic exposure is spanning no more than approximately 10 percent of the lifetime of an organism. Various Assessment Factors (values) are proposed to account for subchonic-to-chronic extrapolation. Here, three overviews of proposed assessment factors are considered:

- ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health
- Falk-Filipsson (2007) Assessment factors—applications in health risk assessment of chemicals[8]
- IPCS, Harmonization Project Document 11, Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization[9]

In the ECHA guidance a subchronic-to-chronic assessment factor of 2 is proposed (R8-5). However, the summary of empirically derived assessment factors (R8-19) already shows that for at least 50% of the

[3] Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, et al. 2002. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male Cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. Toxicol Sci 69:244-257.
[4] Primate factsheets, Wisconsin National Primate Research Center (WNPRC), University of Wisconsin-Madison http://pin.primate.wisc.edu/factsheets/
[5] http://ofmpub.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/glossariesandkeywordlists/search.do?details=&vocabName=IRIS%20Glossary
[6] www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_chapter4.pdf
[7] Summary of considerations in the report from the OECD expert groups on short term and long term toxicology www.oecd-ilibrary.org/summary-of-considerations-in-the-report-from-the-oecd-expert-groups-on-short-term-and-long-term-toxicology_5l9kd88xt4r3.pdf?contentType=%252Fns%252FOECDBook%252C%252Fns%252FBook&itemId=%252Fcontent%252Fbook%252F9789264035447-en&mimeType=application%252Fpdf&containerItemId=%252Fcontent%252Fserial%252F20745788&accessItemIds=%252Fcontent%252Fserial%252F20745788
[8] Falk-Filipsson A, Hanberg A, Victorin K, Warholm M and Wallen M (2007). Assessment factors--applications in health risk assessment of chemicals. Environ Res 104, 108-27.
[9] http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty_in_hazard_characterization.pdf?ua=1

substances with a subchronic and chronic study available the difference is larger than a factor 2, i.e. when applying a factor of 2 the probability of underestimating the subchronic-chronic differences is at least 50 %. Moreover, the empirical studies described in the ECHA guidance show that even 10% of the substances require an assessment factor larger than 10 to account for subchronic-chronic differences. Given the results from the empirical derived assessment factors, and because we want exclude the possibility of underestimating the true differences between subchronic and chronic exposure, the factor of two is not considered sufficient.
For the uncertainty distribution related to the subchronic to chronic extrapolation, several studies comparing oral NOAELs from chronic and subchronic toxicity studies were considered relevant by Falk-Filipsson *et al*. and by IPCS. Furthermore, both reviews discuss a (probabilistic) assessment factor based on benchmark ratios, such as that calculated by Bokkers and Slob (2005)[10]. Based on the 95th percentile of the distribution (covering 95% of the substances compared) obtained in this study, Falk-Filipsson *et al*. propose an assessment factor of 7.
IPCS considers that the reported GM of the oral subchronic to chronic ratios varies between 1 and 2.5, whereas most of them are close to 2. The width of the distribution varies considerably among the studies, which is not clearly understood, although variability in study design is an important factor. When taking the reported BMD ratios (Bokkers & Slob, 2005) as the most relevant information, the P95/P50 ratio would be 4. Based on these considerations IPCS proposes a probabilistic subchronic to chronic extrapolation factor with GM = 2, with P95/P50 = 4 [(P05, P95) = (0.5, 8)].
In addition IPCS discusses the oral subchronic to chronic BMD ratios, next to NOAEL ratios (for the same database) which are reported in Bokkers and Slob (2005). IPCS notes that for the BMD ratios, Bokkers & Slob (2005) found a median of 1.7, with a P95/P50 ratio of about 4. The variation in NOAEL ratios was found to be larger, the P95 value being about 15 times higher than the median (P50). However, various other studies reported factors lower than 4, the factor found for the BMD ratios in Bokkers & Slob (2005). This is considered remarkable, as higher values would be expected because (1) they relate to NOAEL ratios, (2) the latter studies do not match end-points, whereas Bokkers & Slob (2005) did, and (3) some of them did not even match species. In contrast, for example, Batke et al. (2011)[11] calculated their ratios based on a millimole per kilogram body weight per day scale (oral studies), which can be expected to result in a narrower distribution than using milligrams per kilogram body weight per day, given that molecular masses of commonly used industrial chemicals span a range of 3 – 4 orders of magnitude.

In conclusion, ATSDR used a semi-chronic animal toxicity study to derive its HBGV for intermediate PFOA exposure. To scale this study to a chronic, life-long, toxicity study the application of a deterministic AF of 8 is recommended. This factor is based in the empirically derived

[10] Bokkers BGH and Slob W (2005). A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic-to-chronic extrapolation. Toxicol Sci 85, 1033-40.
[11] Batke M, Escher S, Hoffmann-Doerr S, Melber C, Messinger H and Mangelsdorf I (2011). Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose. Toxicol Lett 205, 122-9.

distribution proposed by IPCS and has a coverage of 95%, i.e. there is a 95% confidence that this factor is sufficiently large to account for the possible subchronic-chronic differences.

TA-4 Kinetic modelling

P.o. exposure (ATSDR)
In deriving its (oral) HBGV, ATSDR (2015) applied the following one compartmental PFOA kinetical model:

$$\frac{d}{dt}C_s = \frac{D \cdot F_{p.o.}}{V_d} - k_{el} \cdot C_s(t)$$

with:

$C_s(t)$	serum concentration (mg L^{-1})
D	daily external intake (mg kg bw^{-1} day)
$F_{p.o.}$	p.o. fraction absorbed
V_d	volume of distribution (L kg bw^{-1})
k_{el}	elimination rate constant (day^{-1})

Considering the external dose as continuous dosing the analytical solution of this differential equation gives:

$$C(t) = \frac{D \cdot F_{p.o.}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$$

With “steady state”:

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F_{p.o.}}{k_{el} \cdot V_d}$$

Rewriting then gives:

$$D = \frac{C_{ss} \cdot k_{el} \cdot V_d}{F_{p.o.}}$$

The latter equation relates the chronic daily intake D to its corresponding “steady state” serum concentration C_{ss}.

Vice versa, given C_{ss}, D may be calculated. ATSDR applied this approach to calculate the HBGV for PFOA based on serum concentrations as observed in an experimental toxicity study in the cynomolgus monkey. In this study animals were daily exposed to 0, 3, 10 and 20/30 mg/kg bw PFOA in capsules for 26 weeks, with toxicity evaluated at the end of the study (Butenhoff *et al.*, 2002). Serum collected at week 6 or thereafter was considered to represent “steady state” PFOA concentrations. A BMD analysis with the serum concentration as the independent variable and hepatic toxicity (absolute or relative liver weight) as the dependent variable resulted in a serum concentration of 15.53 µg PFOA/ml based on absolute liver weight as the Point Of Departure (POD) for the calculation of the corresponding daily human exposure from food. In this calculation ATSDR used the following model parameters were: $F_{p.o.}$ = 1, k_{el} = ln2/$t_{1/2}$ with $t_{1/2}$ being 1400 days and V_d = 0.2 L kg bw^{-1}. This resulted in D = 1.538 µg/kg bw/day. On this exposure an Assessment Factor of 90 was applied, to arrive at the HBGV

of 17 ng PFOA/kg bw/day. The applied AF accounted for dosimetric adjustment (factor: 3), intra human variability (factor: 10) and uncertainty in the database (factor: 3).

Remark
The 1400 day ATSDR half-life of 3.84 years, which was based on the 5-year follow up follow-up of retired workers (Olsen *et al.*, 2007) is higher than PFOA half-lives reported elsewhere, i.e. 2.3 years (Bartell *et al.*, 2010) and 3.3 years (Brede *et al.*, 2010). The latter studies, however, were restricted to a much shorter observation time as the time period in Olsen *et al.*

Inhalatory exposure
In concordance with Lorber *et al.* (2011) the daily external inhalatory dosage reads as:

$$D = F_{inh} \cdot C_{inh} \cdot V_{inh} / BW$$

with:

C_{inh} the concentration in inhaled air (mg m^{-3})
V_{inh} alveolar ventilation rate (m^3 day^{-1})
F_{inh} inhalatory fraction absorbed
BW body weight (kg)

Taking a body weight of 70 kg, F_{inh} = 0.5 (Lorber *et al.*, 2011), V_{inh} = 20 m^3 day^{-1}, C_{inh} as provided (Table A-4). To correct C_{inh} for differences in indoor and outdoor air and for the time spent indoors and outdoors as an input term for the kinetic model it was corrected as follows:

In concordance with Park *et al.* (2014):

$$C_{indoor} = 0.6 \cdot C_{outdoor}$$

Taking 90% of the time spent indoors and 10 % outdoors then gives a time weighted inhalatory concentration of:

$$C_{inh}^{'} = \frac{0.9 \cdot V_{inh} \cdot 0.6 \cdot C_{outdoor} + 0.1 \cdot V_{inh} \cdot C_{outdoor}}{0.9 \cdot V_{inh} + 0.1 \cdot V_{inh}} \approx 0.6 \cdot C_{outdoor}$$

Based on observations in the rat, i.e. an absorption rate constant of 1.3 hr^{-1} (Hinderliter *et al.*, 2006),
a daily inhalatory volume of 20 m^3 results in a 1 hour uptake fraction of $1\text{-}e^{(-\ln 2)\cdot 1/1.3} \approx 0.41$ of the inhaled amount of 20/24 x C_{inh}.

HBGV calculations

Butenhoff study
POD animal serum concentration: 14 µg mL^{-1}.
Human half-life: 1400 days.
Volume of distribution (human): 0.2 L kg bw^{-1}
Corresponding Equivalent Human semi-chronic Intake: 1.39 µg kg bw^{-1} day^{-1}
AF = 3 x 10
$HBGV_{semi\text{-}chronic}$: 46.2 ng kg bw^{-1} day^{-1}
Corresponding “steady state” serum concentration: 467 ng mL^{-1}
$AF_{semi\text{-}chronic \rightarrow chronic}$ = 8
$HBGV_{chronic}$: 5.8 ng kg bw^{-1} day^{-1}
Corresponding “steady state” serum concentration: 58.4 ng mL^{-1}

Lau study
POD animal serum concentration: 20 µg mL^{-1}.
Human half-life: 1400 days.
Volume of distribution (human): 0.2 L kg bw^{-1}
Corresponding Equivalent Human semi-chronic Intake: 1.98 µg kg bw^{-1} day^{-1}
AF = 3 x 10
$HBGV_{chronic}$: 66 ng kg bw^{-1} day^{-1}
Corresponding “steady state” serum concentration: 666 ng mL^{-1}

Perkins study
POD animal serum concentration: 7.1 µg mL^{-1}.
Human half-life: 839,5 days.
Volume of distribution (human): 0.17 L kg bw^{-1}
Corresponding Equivalent Human semi-chronic Intake: 1.00 µg kg bw^{-1} day^{-1}
AF = 10
$HBGV_{semi\text{-}chronic}$: 100 ng kg bw^{-1} day^{-1}
Corresponding “steady state” serum concentration: 710 ng mL^{-1}
$AF_{semi\text{-}chronic \rightarrow chronic}$ = 8
$HBGV_{chronic}$: 12.5 ng kg bw^{-1} day^{-1}
Corresponding “steady state” serum concentration: 89 ng mL^{-1}

References

Bartell SM, Griffith WC, Faustman EM. 2004. Temporal error in biomarker based mean exposure estimates for individuals. J Expo Anal Environ Epidemiol 14: 173 – 179.

Brede T, Wilhelm M, Groen T, Müller J, Rauchfuss K, Kraft M. 2010. Two-year follow up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water systems in Arnsberg, Germany. Int J Hyg Environ Health 213: 217 – 223.

Butenhoff J, Costa G, Elcome C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G, Lieder P. Olsen, Thomford P. 2002. Toxicity of ammomnum perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. Toxicol. Sci., 69, 244 – 257.
Butenhoff, JL, Kennedy GL, Hindeliter PM, Lieder PH, Jung R, Hansen KJ,Gorman GS, Nokr PE, Thonford PJ. 2004. Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci., 82, 394 – 406.

Hinderliter, P.M., DeLorme, M.P., Kennedy, G.L. 2006. Perfluorooctanoic acid: Relationship between repeated inhalation exposures and plasma PFOA concentration in the rat. Toxicology 222: 80 – 85.

Lorber M, Egeghy P.P. 2011. Simple intake and pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Americans to perfluorooctanoic acid, PFOA. Env Sci Technol 45: 8006 – 8014.

Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate and perfluorooctanoate in retired fluorochemical workers. Env Health Perspect, 115 (9): 1298 – 1305.

Shin H-M, Vieira V.M., Ryan P.B., Steenland, K., Bartell, S.M. 2011. Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 health project. Env Health Perspect 119: 1760 – 1765.

TA-5 Model simulations (inner and outer zone; scenarios 1,2,3)

Outer zone

Year	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 1	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 1	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 2	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 2	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 3	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 3
1970	0	0	77	337260	3	14663
1971	0	0	77	337260	7	29327
1972	0	0	77	337260	10	43990
1973	0	0	77	337260	13	58654
1974	0	0	77	337260	17	73317
1975	0	0	77	337260	20	87981
1976	0	0	77	337260	23	102644
1977	0	0	77	337260	27	117308
1978	0	0	77	337260	30	131971
1979	0	0	77	337260	33	146635
1980	0	0	77	337260	37	161298
1981	0	0	77	337260	40	175962
1982	0	0	77	337260	44	190625
1983	0	0	77	337260	47	205289
1984	0	0	77	337260	50	219952
1985	0	0	77	337260	54	234616
1986	0	0	77	337260	57	249279
1987	0	0	77	337260	60	263943
1988	0	0	77	337260	64	278606
1989	0	0	77	337260	67	293270
1990	0	0	77	337260	70	307933
1991	0	0	77	337260	74	322597
1992	77	337260	77	337260	77	337260
1993	77	337260	77	337260	77	337260
1994	77	337260	77	337260	77	337260
1995	77	337260	77	337260	77	337260
1996	77	337260	77	337260	77	337260
1997	77	337260	77	337260	77	337260
1998	31	135780	31	135780	31	135780
1999	32	140160	32	140160	32	140160
2000	50	219000	50	219000	50	219000
2001	23	100740	23	100740	23	100740
2002	22	96360	22	96360	22	96360

Year	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 1	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 1	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 2	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 2	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 3	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 3
2003	5	21900	5	21900	5	21900
2004	5	21900	5	21900	5	21900
2005	4	17520	4	17520	4	17520
2006	3	13140	3	13140	3	13140
2007	2	8760	2	8760	2	8760
2008	2	8760	2	8760	2	8760
2009	2	8760	2	8760	2	8760
2010	3	13140	3	13140	3	13140
2011	2	8760	2	8760	2	8760
2012	1	4380	1	4380	1	4380

#VentAmount (ng/yr) = airConc [ng/m3] * lung ventilation [m3/yr] * $F_{outdoor-indoor}$ [-]
lung ventilation: 20 m3/dy * 365 dy

$F_{outdoor-indoor}$: indoor air concentration is a fraction of the outdoor air conc: 0.6

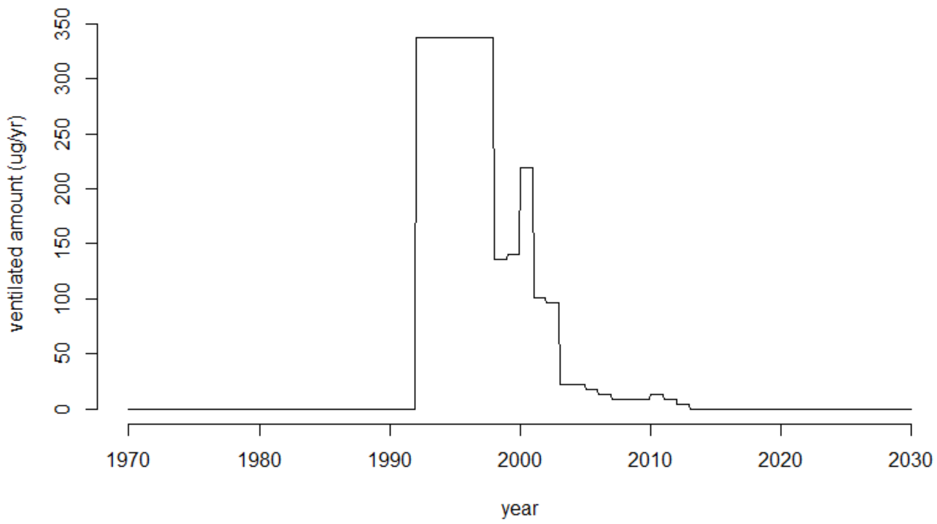


Figure TA-5.1 Scenario 1; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

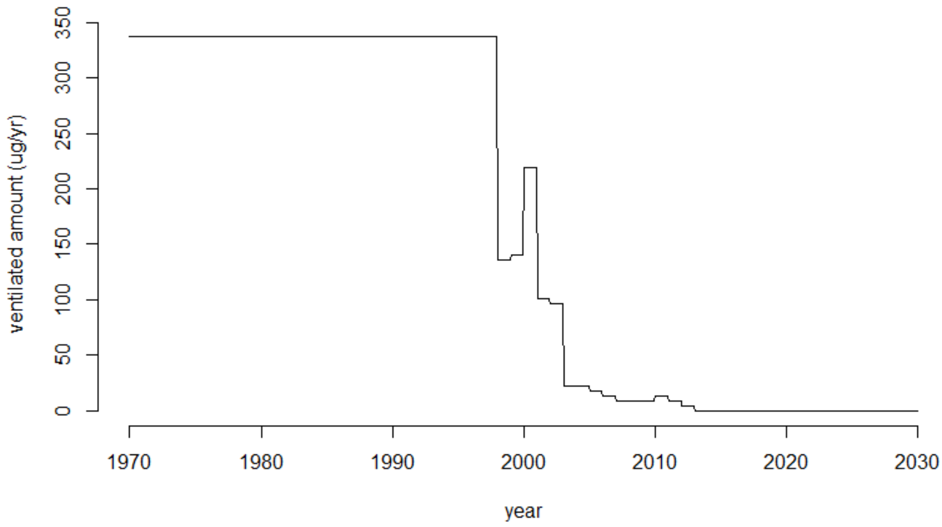


Figure TA-5.2 Scenario 2; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

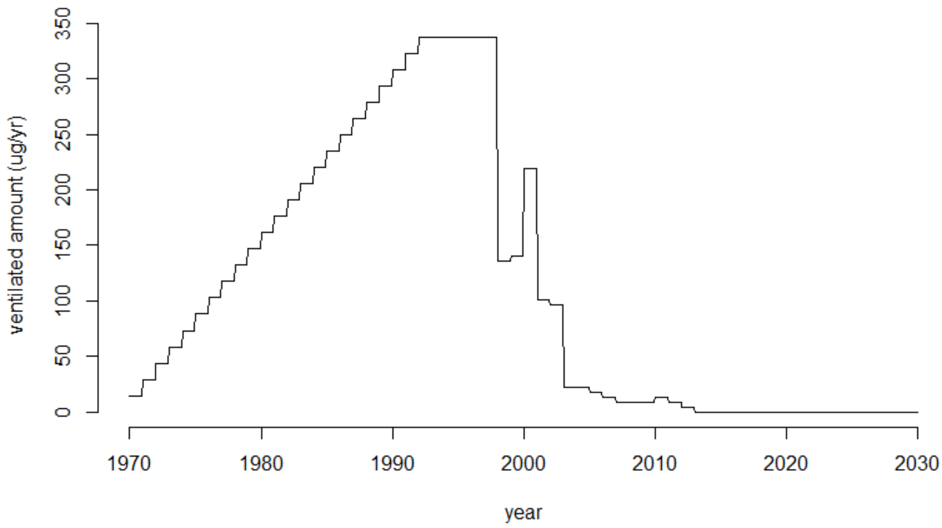


Figure TA-5.3 Scenario 3; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

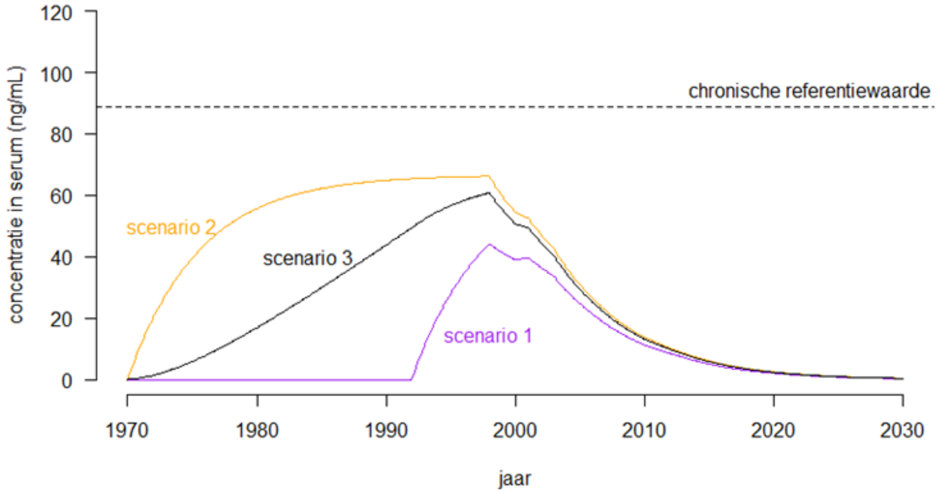


Figure TA-5.4 Scenario 1, 2 and 3; serum concentration (ng mL^{-1}) based on ventilated amount in the outer zone. Dashed line: chronic serum reference value based on extrapolation of hepatic hyperthrophy in the rat (89 ng mL-^{1}). Pink curve: scenario 1, orange curve: scenario 2, black curve: scenario 3.

*Table TA-5.1 Simulated serum concentrations on the first day of each year corresponding to figure TA-5.4. In **bold**: serum concentrations above the chronic HBGV of 89 ng mL^{-1}.*

Year	Serum concentration (ng/mL)		
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
1970	0	0	0
1971	0	11.0	0.5
1972	0	20.2	1.4
1973	0	27.9	2.6
1974	0	34.3	4.1
1975	0	39.7	5.9
1976	0	44.1	7.8
1977	0	47.9	9.9
1978	0	51.0	12.1
1979	0	53.6	14.4
1980	0	55.7	16.9
1981	0	57.5	19.4
1982	0	59.1	21.9
1983	0	60.3	24.6
1984	0	61.4	27.2
1985	0	62.2	30.0
1986	0	63.0	32.7
1987	0	63.6	35.5
1988	0	64.1	38.2
1989	0	64.5	41.0
1990	0	64.9	43.9
1991	0	65.2	46.7

Year	Serum concentration (ng/mL)		
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
1992	0.5	65.4	49.5
1993	11.5	65.6	52.4
1994	20.6	65.8	54.7
1995	28.2	65.9	56.7
1996	34.6	66.0	58.4
1997	39.9	66.1	59.7
1998	44.0	65.9	60.6
1999	41.2	59.5	55.0
2000	39.1	54.3	50.6
2001	39.6	52.3	49.2
2002	36.3	47.0	44.4
2003	33.4	42.2	40.1
2004	28.5	35.9	34.1
2005	24.5	30.7	29.2
2006	21.0	26.2	24.9
2007	18.0	22.3	21.2
2008	15.3	18.9	18.0
2009	13.0	16.0	15.3
2010	11.2	13.7	13.1
2011	9.8	11.8	11.3
2012	8.4	10.2	9.7
2013	7.2	8.6	8.3
2014	6.0	7.2	6.9
2015	5.0	6.0	5.8
2016	4.2	5.0	4.8
2017	3.5	4.2	4.0
2018	2.9	3.5	3.3
2019	2.4	2.9	2.8
2020	2.0	2.4	2.3
2021	1.7	2.0	1.9
2022	1.4	1.7	1.6
2023	1.2	1.4	1.4
2024	1.0	1.2	1.1
2025	0.8	1.0	0.9
2026	0.7	0.8	0.8
2027	0.6	0.7	0.7
2028	0.5	0.6	0.5
2029	0.4	0.5	0.5
2030	0.3	0.4	0.4

Inner zone

Year	Outdoor Air Concentration (ng/m³) Scenario 1	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 1	Outdoor Air Concentration (ng/m³) Scenario 2	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 2	Outdoor Air Concentration (ng/m³) Scenario 3	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 3
1970	0	0	154	674520	7	29327
1971	0	0	154	674520	13	58654
1972	0	0	154	674520	20	87981
1973	0	0	154	674520	27	117308
1974	0	0	154	674520	33	146635
1975	0	0	154	674520	40	175962
1976	0	0	154	674520	47	205289
1977	0	0	154	674520	54	234616
1978	0	0	154	674520	60	263943
1979	0	0	154	674520	67	293270
1980	0	0	154	674520	74	322597
1981	0	0	154	674520	80	351923
1982	0	0	154	674520	87	381250
1983	0	0	154	674520	94	410577
1984	0	0	154	674520	100	439904
1985	0	0	154	674520	107	469231
1986	0	0	154	674520	114	498558
1987	0	0	154	674520	121	527885
1988	0	0	154	674520	127	557212
1989	0	0	154	674520	134	586539
1990	0	0	154	674520	141	615866
1991	0	0	154	674520	147	645193
1992	154	674520	154	674520	154	674520
1993	154	674520	154	674520	154	674520
1994	154	674520	154	674520	154	674520
1995	154	674520	154	674520	154	674520
1996	154	674520	154	674520	154	674520
1997	154	674520	154	674520	154	674520
1998	62	271560	62	271560	62	271560
1999	60	262800	60	262800	60	262800
2000	100	438000	100	438000	100	438000
2001	42	183960	42	183960	42	183960
2002	41	179580	41	179580	41	179580
2003	9	39420	9	39420	9	39420
2004	13	56940	13	56940	13	56940
2005	9	39420	9	39420	9	39420
2006	8	35040	8	35040	8	35040
2007	5	21900	5	21900	5	21900

Year	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 1	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 1	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 2	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 2	Outdoor Air Concentration (ng/m^3) Scenario 3	Ventilated amount# (ng/year) Scenario 3
2008	6	26280	6	26280	6	26280
2009	4	17520	4	17520	4	17520
2010	6	26280	6	26280	6	26280
2011	4	17520	4	17520	4	17520
2012	3	13140	3	13140	3	13140

#VentAmount (ng/yr) = airConc [ng/m3] * lung ventilation [m3/yr] * $F_{outdoor-indoor}$ [-]
lung ventilation: 20 m3/dy * 365 dy
$F_{outdoor-indoor}$: indoor air concentration is a fraction of the outdoor air conc: 0.6

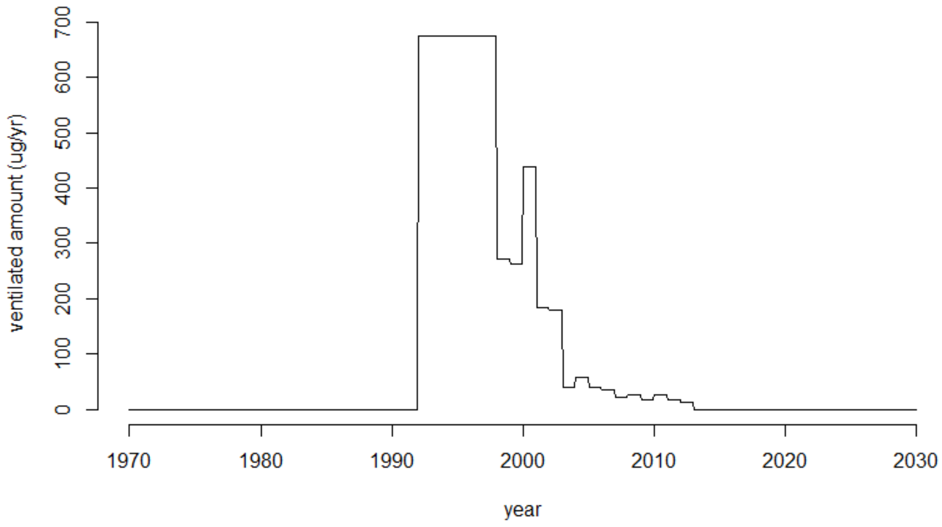


Figure TA-5.5 Scenario 1; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

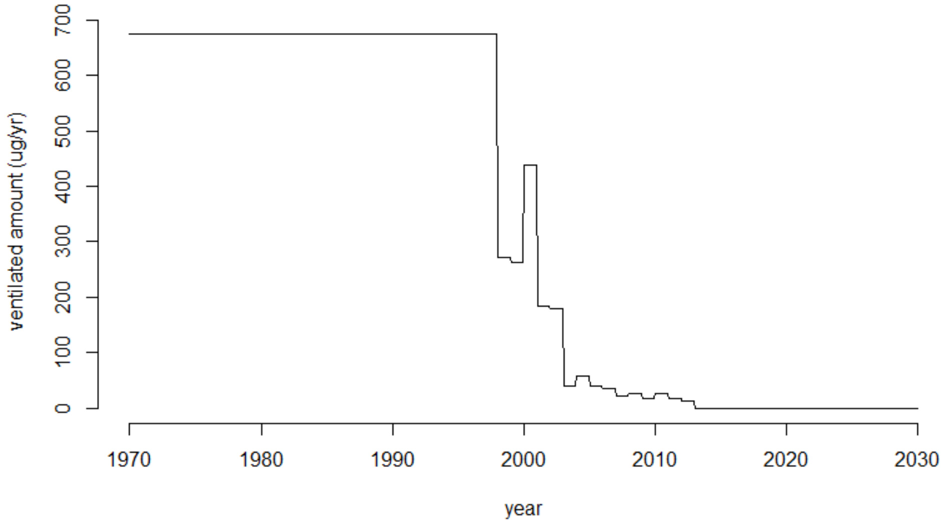


Figure TA-5.6 Scenario 2; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

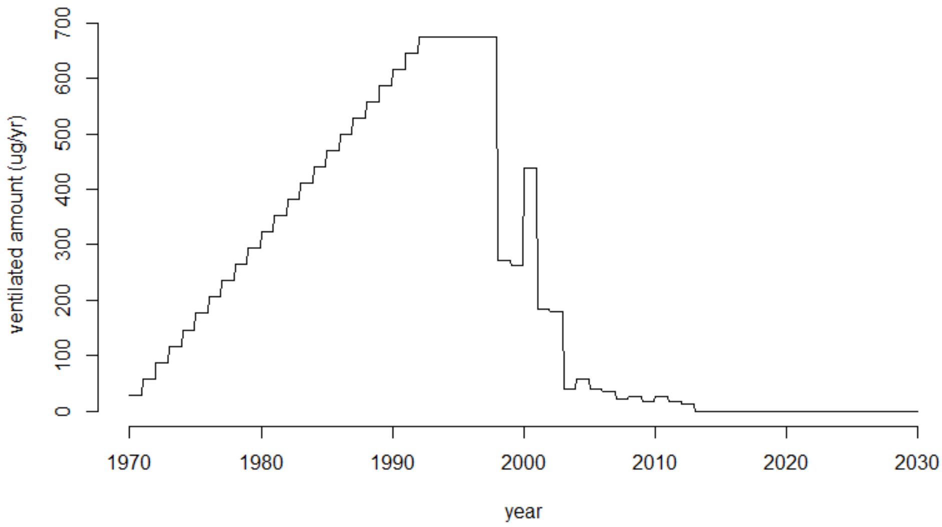


Figure TA-5.7 Scenario 3; simulated dosing regimen based on ventilated amount from indoor air.

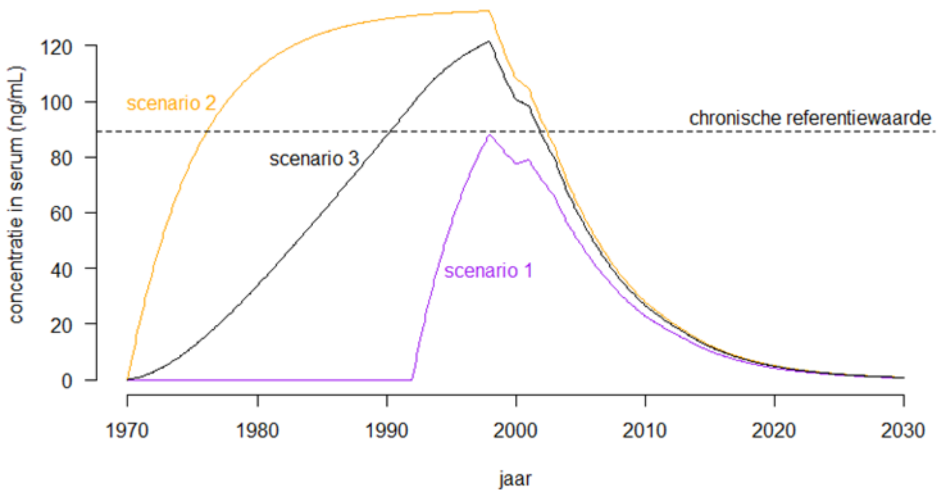


Figure TA-5.8 Scenario 1, 2 and 3; serum concentration (ng mL^{-1}) based on ventilated amount in the inner zone. Dashed line: chronic serum reference value based on extrapolation of hepatic hyperthrophy in the rat (89 ng mL-^{1}). Pink curve: scenario 1, orange curve: scenario 2, black curve: scenario 3.

*Table TA-5.2 Simulated serum concentrations on the first day of each year corresponding to figureTA-5-8. In **bold**: serum concentrations above the chronic HBGV of 89 ng mL^{-1}.*

Year	Serum concentration (ng/mL)		
	Scenario 1	**Scenario 2**	**Scenario 3**
1970	0	0	0
1971	0	22.1	1.0
1972	0	40.5	2.8
1973	0	55.8	5.3
1974	0	68.7	8.3
1975	0	79.4	11.7
1976	0	88.3	15.6
1977	0	**95.7**	19.8
1978	0	**102.0**	24.2
1979	0	**107.2**	28.9
1980	0	**111.5**	33.7
1981	0	**115.1**	38.8
1982	0	**118.1**	43.9
1983	0	**120.6**	49.1
1984	0	**122.7**	54.5
1985	0	**124.5**	59.9
1986	0	**125.9**	65.4
1987	0	**127.2**	70.9
1988	0	**128.2**	76.5
1989	0	**129.0**	82.1
1990	0	**129.7**	87.7
1991	0	**130.3**	**93.4**
1992	1.0	**130.8**	**99.1**
1993	22.9	**131.2**	**104.8**
1994	41.2	**131.6**	**109.5**
1995	56.4	**131.9**	**113.4**
1996	69.2	**132.1**	**116.7**
1997	79.8	**132.3**	**119.5**
1998	88.0	**131.9**	**121.2**
1999	82.3	**118.9**	**110.0**
2000	77.6	**108.1**	**100.6**
2001	78.7	**104.1**	**97.9**
2002	71.7	**92.9**	87.7
2003	65.5	83.2	78.9
2004	55.9	70.7	67.1
2005	48.5	60.9	57.9
2006	41.8	52.1	49.6
2007	36.0	44.6	42.5
2008	30.8	37.9	36.2
2009	26.5	32.5	31.0

Year	Serum concentration (ng/mL)		
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
2010	22.7	27.7	26.5
2011	19.8	24.0	22.9
2012	17.1	20.6	19.7
2013	14.7	17.6	16.9
2014	12.2	14.7	14.1
2015	10.2	12.2	11.7
2016	8.5	10.2	9.8
2017	7.1	8.5	8.2
2018	5.9	7.1	6.8
2019	5.0	5.9	5.7
2020	4.1	5.0	4.8
2021	3.4	4.1	4.0
2022	2.9	3.4	3.3
2023	2.4	2.9	2.8
2024	2.0	2.4	2.3
2025	1.7	2.0	1.9
2026	1.4	1.7	1.6
2027	1.2	1.4	1.3
2028	1.0	1.2	1.1
2029	0.8	1.0	0.9
2030	0.7	0.8	0.8

TA-6 Risico op testiskanker op basis van proefdierextrapolatie

Voor het scenario met de hoogste blootstelling (scenario 2) is het berekende gemiddelde innameniveau over de periode van 1970 tot 2012 gelijk aan 19 ng kg lg^{-1} dag^{-1}. Afgezet tegen een unit risk voor levenslange blootstelling van 0,07 per mg kg lg^{-1} dag^{-1} leidt dit innameniveau tot een geschat extra kankerrisico van 8,0 x 10^{-7}. Dit ligt rond het niveau van één op miljoen per leven, dat gedefinieerd is als Verwaarloosbaar Risico in het Nederlandse milieubeleid. Voor scenario 1 en 3 ligt de berekende gemiddelde inname lager, nl op respectievelijk 11 en 12 ng kg lg^{-1} dag^{-1} (voor respectievelijk de periode 1992- 2012 en 1970-2012). Voor deze scenario’s komt het geschatte extra kankerrisico op basis de testestumoren zoals waargenomen in proefdieren beneden het VR-niveau uit.